

München - 1963

**Funktionell-cytologische Untersuchungen
am Vaginalepithel von Frauen,
die wegen eines Karzinoms des Corpus uteri
bestrahlt oder operiert worden waren**

Horst-Günter Wolff



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153505_0011

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

**Funktionell-cytologische Untersuchungen
am Vaginalepithel von Frauen,
die wegen eines Karzinoms des Corpus uteri
bestrahlt oder operiert worden waren**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Horst-Günter Wolff
aus Bobrek

München 1963

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Dr. H. -J. SOOST
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan:	Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 2.7.1963

MEINEN LIEBEN ELTERN
IN VEREHRUNG UND DANKBARKEIT
ZUGEEIGNET

ZUGEEIGNET

GLIEDERUNG

	Seite
EINFÜHRUNG	7
Die cytomorphologischen Veränderungen an den Zellen des Vaginalepithels nach Bestrahlung (Radium und Röntgen).	
THEMA:	8
Funktionell-cytologische Untersuchungen am Vaginalepithel von Frauen, die wegen eines Karzinoms des Corpus uteri bestrahlt oder operiert worden waren.	
I. ARBEITSHYPOTHESE:	
a) Hormonlage bei Frauen, die in der natürlichen Menopause sind und an einem Karzinom des Corpus uteri leiden.	
b) Hormonlage bei gesunden Frauen, die sich in der natürlichen Menopause befinden.	
c) Versuch, anhand der Ergebnisse von a und b die Fragestellung zu beantworten.	
II. MATERIAL	11
III. METHODIK	11
a) Abstrichanfertigung	
b) Mikroskopische Auswertung:	
1. Beurteilung nach Vorschlägen von A. SCHMITT und G. WIED	
2. Eigene Beurteilung der Präparate	
3. Phasenkontrastmikroskopie	
4. Die Auswertung erschwerende Faktoren	
IV. ERGEBNISSE:	17
A. Frauen, die bis zur Bestrahlung noch menstruierten	
1. Abstand: Bestrahlung - Smearentnahme:	17
a) bis zu 1 Jahr	
b) 2-5 Jahre	
c) 6-10 Jahre	
d) 11-25 Jahre	
2. Aufteilung der gefundenen Proliferationsgrade auf 2 Altersgruppen unter Berücksichtigung der Einteilung von 1.	
3. Anführung einschlägiger Literatur	
B. Frauen, die bis zur Operation + Nachbestrahlung noch menstruierten.	

	Seite
1. Abstand: Operation - Smearentnahme:	25
a) bis zu 1 Jahr	
b) 2-5 Jahre	
c) 6-10 Jahre	
d) 11-15 Jahre	
2. Aufteilung der gefundenen Proliferationsgrade auf 2 Altersgruppen unter Berücksichtigung der Einteilung von 1.	
3. Anführung einschlägiger Literatur	
C. Frauen, die zu Beginn der Behandlung (Bestrahlung bzw. Operation + Nachbestrahlung) bereits in der natürlichen Menopause waren	
1. Dauer der Menopause bis zur Behandlung:	31
I. bis zu 2 Jahre	
II. bis zu 4 Jahre	
III. bis zu 10 Jahre	
IV. bis zu 15 Jahre	
V. mehr als 15 Jahre	
2. Gleichzeitige Berücksichtigung des Abstands der Smearentnahme von der Behandlung:	
a) bis 1/2 Jahr	
b) 1-2 Jahre	
c) 3-5 Jahre	
d) 6-10 Jahre	
e) 11 und mehr Jahre	
3. Vergleich der Ergebnisse der einzelnen Gruppen	
D. Ergebnisse bei Patientinnen, bei denen 2 Abstriche im Abstand von 3-4 Monaten angefertigt werden konnten	46
E. Hormonlage bei Recidivfällen	47
V. SCHLUSSBETRACHTUNG	49
VI. LITERATUR	56

Die cytomorphologischen Veränderungen an den Zellen des Vaginal-epithels nach Bestrahlung sind sehr verschieden. So nennen H.-J. Mohr, sowie H.-J. Soost und H. Smolka folgende wesentliche Reaktionen der Zelle: am Protoplasma kommt es zu einer erheblichen trüben Schwellung, Vakuolisierung, Homogenisierung, Körnelung, tropfigen Entmischung und Plasmolyse. Der Zellkern zeigt Schwellung und Aufhellung, Auflockerung und undeutliche Strukturierung des Chromatins; daneben findet man Pykno-sen, Chromatinverklumpungen, Kernwandhyperchromatose, Vergrößerung der Nucleoli, Karyorhexis und Karyolysis, Leukocyten, die teilweise relativ zahlreich im Cytoplasma eingeschlossen sind, Histiocyten und andere Merkmale.

Diese angegebenen Zellveränderungen sieht man nicht alle gleichzeitig, sondern man findet hier zahlreiche Variations- und Kombinationsmöglichkeiten.

Allerdings hat Mohr trotz dieser zahlreichen cytologischen Variationen festgestellt, daß besonders, unter Beachtung der gewählten Bestrahlungsmethode, der angewendeten Strahlenintensität, des Dosisfaktors und der Wellenlänge, im Ausstrich diese Reaktionen und Veränderungen an der Zelle des Vaginalepithels zwar in gewissen vielgestaltigen Varianten, aber doch im Reaktionsablauf fast regelmäßig auftreten und je nach der in der Zeiteinheit verabreichten Dosis schnell oder weniger schnell von einem Stadium ins andere übergehen. Mohr hat diesen Reaktionsablauf bei der kombinierten, fraktionierten Radium/Röntgen-Bestrahlung festgestellt, wobei allerdings noch zu erwähnen wäre, daß Mohr, sowie G. Besserer und Smolka zwischen der Radium- und Röntgenanwendung keine qualitativen Unterschiede beobachten konnten.

Uns erschien es nun interessant, nicht die cytomorphologische, sondern die funktionell-cytologische Reaktion des Vaginalepithels auf Strahlen bei einem größeren Patientengut zu prüfen. Alle Patientinnen waren infolge eines Karzinoms des Corpus uteri mit der Tumordosis bestrahlt oder operiert und nachbestrahlt worden.

Huber und Besserer führten Untersuchungen über den cytologischen Nachweis einer oestrogenen Funktion bei alten Frauen mit einem Genitalkarzinom durch. Dabei teilt Huber die Genitalkarzinome in 2 Gruppen, nämlich a) die lokalen Reizkrebse, b) die Systemkarzinome, zu denen auch das Corpuskarzinom gehört. Huber und Besserer gehen von der Annahme aus, daß bei der Entstehung der Systemkarzinome offenbar ein hormonaler Faktor wirksam ist, ein Stoff also, der entweder mit dem Follikelhormon identisch, mit ihm in seiner biologischen Wirkung nahe verwandt oder in ihm enthalten ist.

Sie entnahmen bei 52 Frauen, die alle in der natürlichen Menopause und an einem Systemkarzinom erkrankt waren - darunter 25 Corpuskarzinomfälle - einen oder mehrere Vaginalsmears und stellten fast ausschließlich eine relativ starke Oestrogenstimulation des Vaginalepithels fest.

Auch G. Waschke konnte an 6 von 13 Patientinnen mit einem Corpuskarzinom eine deutlich erhöhte oestrogene Reaktion am Scheidenepithel zeigen.

Bei gesunden Frauen, die sich in der natürlichen Menopause befanden, untersuchte man ebenfalls in zahlreichen Arbeiten die hormonalen Verhältnisse mit Hilfe des Vaginalabstriches.

Im Anfangsstadium der natürlichen Menopause findet ein "hormonales cyclisches Geschehen" weiterhin statt. Papanicolaou spricht von einem "postmenopausal cycle", Bourg und Pundel bezeichnen diesen Zyklus als "klimakterischen Zyklus". Wied stellt bei diesem "Menopausezyklus" fest, daß er nicht bei allen Frauen über mehrere Monate zu erkennen sei, sondern bei vielen sofort ein weiteres Stadium folge, das bereits einen geringgradigen Hormonmangel zeige. Die Mehrzahl der Autoren stimmt darin überein, daß mit zunehmender Entfernung vom Beginn der Menopause die Oestrogenwirkung, die sich an dem gegenüber dem Endometrium für hormonelle Reize weitaus empfindlicheren Vaginalepithel äußert, allmählich abnimmt.

In den ersten Jahren der Menopause (1-4) geben O. Nyklicek 45%, R. Bourg und P. Pundel 40%, P. Stoll und O. Ledermaier allerdings nur 20% Follikelhormon-stimulierte Abstrichbilder an. D. Jukos kann ebenfalls in den bei-

den ersten Jahren der Menopause, unabhängig vom Lebensalter, einen höheren oestrogenen Effekt nachweisen. J. Nyiri und K. Kostya, sowie G. Wied stellen fest, daß sich mit immer größer werdendem Abstand von der letzten Monatsblutung der Androgen-Oestrogenquotient immer mehr zugunsten der in der Nebennierenrinde gebildeten androgenen Hormone verschiebt. Im Smear findet man dann hauptsächlich Zellen der mittleren Epithelschichten, d.h. große und kleine Intermediärzellen.

Neben diesem "crowded menopausal type" Papanicolaous (= Androgentyp nach Wied) finden sich nun auch schon in zunehmendem Maße Abstrichbilder mit Zellen der unteren Epithelschichten.

P. Sora, sowie H. Muth haben anhand ihrer Untersuchungen festgestellt, daß in der mittleren Menopause die androgenen und atrophischen Bilder in einem Verhältnis von etwa 1:1 vorliegen (37%:40% bzw. 41%:35%). Dieses Verhältnis verschiebt sich immer mehr zugunsten des atrophischen Abstrichtyps, der schließlich bei Frauen, die mehr als 15 Jahre in der Menopause sind, typisch ist. Pundel findet bei vielen Frauen 20-30 Jahre nach der letzten Monatsblutung noch eine Hormonaktivität, die allerdings bei anderen Frauen bereits 6 Monate nach Ausbleiben der Blutung fehlen kann.

Versucht man, von diesen Ergebnissen ausgehend, Schlüsse bezüglich der Hormonlage bei bestrahlten und operierten Frauen mit einem Karzinom des Corpus uteri zu ziehen, könnte man folgende Resultate erwarten:

Da ein Systemkarzinom vorhanden ist, ist eine relativ starke oder gar erhöhte Follikelhormon-Stimulation bei den meisten Frauen, die in der Menopause sind, zu erkennen (Huber und Besserer, Waschke). Erfolgt nun die Bestrahlung bzw. Operation und Nachbestrahlung, so werden die Ovarien als hormonbildende Quelle ausgeschaltet. Wir müßten also nach der Behandlung, auch bei den künstlich menopausierten Patientinnen, atrophische oder höchstens androgen-stimulierte Abstrichbilder finden. Ist das nicht der Fall, so sind die Ovarien noch aktiv, oder andere Organe haben die Follikelhormon-Produktion übernommen, oder aber es wären, wie

E. Wachtel glaubt, das Karzinom selbst oder Tumor-Reste als Follikel-hormon-Quelle in Betracht zu ziehen.

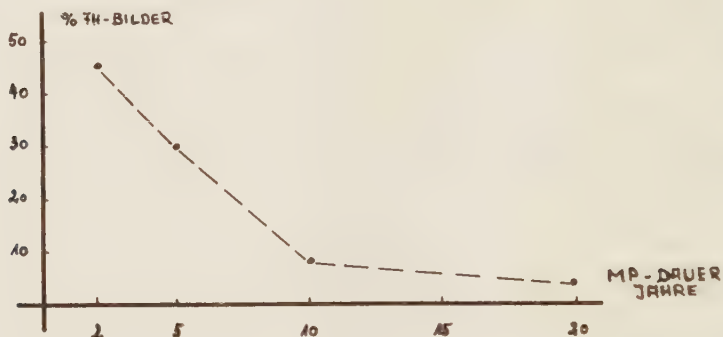


Abb. I: Prozentuale Verteilung der Follikelhormon-stimulierten Bilder in der natürlichen Menopause bei verschiedener Menopausendauer (nach Werten von O. Nyklicek).

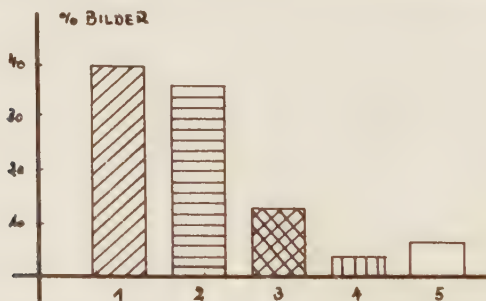


Abb. II: Hormonlage bei über 65 Jahre alten Frauen mit natürlicher Menopause (nach Werten von P. Sora).

- 1 = Atrophie
- 2 = Androgentyp
- 3 = Praemenstrueller Menopausetyp
- 4 = Starke Follikelhormon-Wirkung
- 5 = Hyperkeratose

Material.

Wir konnten von 252 Patientinnen, die wegen eines behandelten Karzinoms des Corpus uteri in der Zeit vom 12.9.1960 bis 30.4.1961 zur Kontrolluntersuchung kamen, vor der gynäkologischen Untersuchung einen Vaginalabstrich anfertigen. 54 Frauen wurden 3-4 Monate nach Anfertigung des Erstabstriches wiederbestellt, so daß von diesen Patientinnen 2 Abstriche vorliegen. Die zur Untersuchung gelangten Präparate wurden nach folgenden Gesichtspunkten geordnet:

Menopause künstlich infolge Be- strahlung:	Menopause künstlich infolge O- peration:	Menopause natürlich vor Behandl; Bestr. Op:	Recidiv- fälle:	Summe:	

Fälle:					
28	28 ^x	138	49	9	252

^x Bei 5 dieser Patientinnen wurden die Adnexe nicht entfernt.

Bei einem Teil der Frauen war die vorangegangene Behandlung eine kombinierte Radium/Röntgen-Bestrahlung (durchschnittliche Radium-Gesamtdosis: 6000 mgeh, durchschnittliche Röntgendosis: bis zu 4000 r an der Beckenwand), bei einem Teil eine Totaloperation mit anschließender Nachbestrahlung (Tiefendosis von 2500 bis 3000 r) gewesen. In allen Fällen handelte es sich um ein histologisch sichergestelltes Adeno-Karzinom des Corpus uteri.

Methodik.

Zur Entnahme des Zellmaterials verwendeten wir trockene Watteträger, mit denen wir gute Erfolge erzielen konnten. Als Entnahmeort wählten wir das obere Drittel der Wand des lateralen Scheidengewölbes. Nach Pundel, Soost, Rakoff u.a. reagieren hier die Zellen sehr empfindlich auf die geringste Hormonstimulation. Außerdem ist dieser Teil der Vagina den Wirkungen nichthormonaler Faktoren am wenigsten ausgesetzt.

Grad 1: Parabasalzellen, klein, rund bis oval, großer Kern, Cytoplasma basophil.

Grad 2: Kleine Intermediärzellen, polyedrisch und polygonal, meist basophil, Kern bläschenförmig.

Grad 3: Große Intermediärzellen, große polygonale Zellen, Kerne präpyknotisch oder bläschenförmig, Plasma eosinophil oder basophil.

Grad 4: Superficialzellen, große polygonale Zellen mit scharf begrenztem Zellrand, der allerdings gefaltet oder gekerbt sein kann. Kern pyknotisch. Plasma meist eosinophil.

Schnitt hat zusätzlich Zwischengrade eingeführt, z.B. bedeutet die Bezeichnung 1-2 das Vorhandensein von Parabasal- und kleinen Intermediärzellen, wobei hier die Parabasalzellen überwiegen. Bei der Bezeichnung 2-1 überwiegen die kleinen Intermediärzellen.

b) Weiterhin beurteilten wir das Präparat nach dem Schema von Wied, in dem er die Faltung und Haufenbildung der Zellen mit großen und kleinen Buchstaben kennzeichnet.

A = 100% flache Zellen

B = 75% flache Zellen, 25% gefaltete Zellen

C = 50% " " , 50% " "

D = 25% " " , 75% " "

E = 100% gefaltete Zellen

a = 100% Zellen einzeln liegend

b = 75% Zellen einzeln liegend, 25% in Haufen liegend

c = 50% " " " , 50% " " "

d = 25% " " " , 75% " " "

e = 100% in Haufen liegend

Werden bei einem Präparat mit dem Proliferationsgrad 3-4 die Faltung mit A oder B, die Haufenbildung mit a oder b beurteilt, so handelt es sich hier um Follikelhormon-Einwirkung. Werden bei einem Präparat mit dem Proliferationsgrad 3-4 die Faltung mit C, D oder E, die Haufenbil-

derung mit c, d oder e beurteilt, so steht das Vaginalepithel unter gleichzeitigem Corpus luteum-Hormon-Einfluß.

Von den Ergebnissen dieser Beurteilung nun schlossen wir auf die jeweilige Hormonstimulation eines Präparates:

Proliferationsgrad I = völlige Atrophie (Schmitt: 1,1-2). Characteristica: ausschließlich oder überwiegend Parabasalzellen, atrophische Zellkollisionen, freiliegende blasige Kerne, viele Leukocyten, degenerative Autolyse.

Proliferationsgrad II = funktionsloser Typ (Schmitt: 2-1,2,2-3,1-(4)).

Die Bilder dieser Gruppe zeigen eine deutliche Hypofollikulinie, die Parabasalzellen sind vermehrt, reichlich Intermediärzellen, vereinzelt Superficialzellen (= Mischtyp B nach Wied). Auch die vereinzelt gefundenen Bilder des sog. "Mangeltyps" nach Stoll-dürftiges Zellbild, kleine Zellen von eckiger Form und mit pyknotischen Kernen-ordnen wir dieser Gruppe zu.

Proliferationsgrad III = Androgentyp (Wied) oder "crowded menopausal type" (Papanicolaou) (Schmitt: 3-2,3). Characteristica: große und kleine Intermediärzellen, mitunter wenige Superficialzellen, nie Parabasalzellen (Pundel, Wied). Zellränder leicht gefaltet, geringe Haufenbildung. Kerne vesiculär, vergrößert, oft Döderleinstäbchen.

Proliferationsgrad IV = Mischbilder (Schmitt: 1-4,4-1). Hierbei handelt es sich um Abstrichbilder, die durch eindeutige, wenn auch nur mäßige Follikelhormon-Einwirkung zustande kommen. Characteristica: mindestens drei Zellarten müssen vorhanden sein. Oft findet man Parabasal-, Intermediär- und Superficialzellen in nahezu gleichem Mengenverhältnis (Mischtyp nach Limburg).

Die Bilder des Proliferationsgrades IV entsprechen denen, die durch Oestrogenapplikation bei menopausierten Frauen zu finden sind: das atrophische Epithel reift nicht einheitlich aus, Zellen aller Epithelschichten sind vorhanden (Soost).

Proliferationsgrad V = "Corpus luteum-Hormon-Wirkung" (Schmitt: 3-4;

Wied: Faltung C, D, E, Haufenbildung c, d, e). Die Abstriche dieser Gruppe zeigen einen leichten Oestrogenmangel. Characteristica: Kerne werden leicht bläschenförmig, vermehrt große Intermediärzellen, Plasma überwiegend basophil.

Proliferationsgrad VI = Follikelhormon-Wirkung (Schmitt: 3-4,4; Wied: Faltung A oder B, Haufenbildung a oder b). Characteristica: vorwiegend Superficialzellen, wenige große Intermediärzellen.

Weiterhin ist zu beachten, daß wir die Proliferationsgrade IV, V und VI zusammenfaßten zur Gruppe der Follikelhormon-Bilder (= FH-Bilder).

Gearbeitet wurde an einem Zeiss Standardmikroskop mit Phasenkontrasteinrichtung. Das Präparat wurde bei normaler Mikroskopeinstellung mit der Vergrößerung 125x (Objektiv Plan 10, Okular 12,5x) und mit der Vergrößerung 500x (Objektiv 40, Okular 12,5x) ganz durchgemustert. Die Kernpyknosen stellten wir zunächst durch subjektive Schätzung fest und kontrollierten sie mit Hilfe der Phasenkontrasteinstellung bei einer Vergrößerung von 500x (Objektiv Ph 2,40/0,75 Neofluar, Okular 12,5x). Zur Bestimmung des Pyknoseindex zählten wir 100 Zellen aus.

Auf Grund eines phasenoptischen Phänomens erscheinen echte pyknotische Kerne bei hellem Licht und bei einem leichten Drehen der Mikrometerschraube plötzlich als hellrote, scharf begrenzte, kleine Kreise, während weniger dichte Kerne ihre dunkle Färbung beibehalten.

Die Auswertung unserer Präparate erschwerten bzw. machten folgende Faktoren unmöglich:

- a) Bakterielle Cytolyse, hervorgerufen durch Döderlein-Stäbchen. Man findet im Abstrichbild zahlreiche in Auflösung befindliche Zellen, wodurch es schwierig wird zu entscheiden, ob der Epithelproliferation eine Wirkung des Follikelhormons, des Progesterons oder des androgenen Hormons zugrunde liegt.
- b) Degenerative Autolyse; die scharfe Begrenzung des Cytoplasmas verschwindet.
- c) Pseudoacidophilie, durch entzündliche Einflüsse, Prolaps, Cysto- und

Hectocele, Narben usw. hervorgerufen, täuschen eine Follikelhormon-Wirkung vor.

d) Fehlfärbung durch Blut und Schleim.

e) Vorgetäuschte Hypofollikulinie bei Verletzungen.

f) Überlagerung des epithelialen Zellbildes durch andere Elemente wie polymorphkernige Leukocyten, so daß eine Beurteilung des Zellbildes oft sehr schwer ist.

g) Fehlerhaftes Ausstreichen des cytologischen Materials, Austrocknung vor der Fixierung, fehlerhafte Färbung erschweren die Beurteilung von Faltung und Haufenbildung.

Ergebnisse:

Unser Material von insgesamt 252 Frauen mit einem behandelten Corpuskarzinom - histologisch in allen Fällen ein Adeno-Karzinom - gliederten wir zur Auswertung in sechs Gruppen.

A. Die erste Gruppe umfaßt Frauen, die bis zur Bestrahlung noch regelmäßig menstruierten, durch die Bestrahlung (= kombinierte Radium/Röntgenbestrahlung) also künstlich in die Menopause gebracht wurden. Hierbei unterteilten wir nach dem jeweiligen Abstand der Smearentnahme von der Bestrahlung, nämlich a) bis zu 1 Jahr
b) 2-5 Jahre
c) 6-10 Jahre
d) 11-25 Jahre.

Abstand in Jahren: Bestrahlung-Smearentn.	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH	%Atr.
	I	II	III	IV	V	VI				
-1	-	1	2	-	-	-	3	-	-	-
2-5	3	1	-	1	1	-	6	2	33,3	50
6-10	7	5	2	1	-	-	15	1	6,7	43,3
11-25	3	-	-	-	1	-	4	1	25	75
Sa:	13	7	4	2	2	-	28	4		
%:	46,4	25	14,3	7,1	7,1	-	100			

Abb.1: Hormonlage bei Frauen, die vor der Karzinombehandlung (= Ra/Rö-Bestrahlung) noch regelmäßig menstruierten.

Zur Auswertung hatten wir die Scheidenabstriche von 28 Frauen zur Verfügung. Dabei zeigen 13 Abstrichbilder (= 46,4%) den Proliferationsgrad I, also eine vollkommene Atrophie, 7 Fälle (= 25%) den Proliferationsgrad II = funktionsloser Typ, 4 Fälle (= 14,3%) den Proliferationsgrad III = Androgentyp (Wied) oder "crowded menopausal type" (Papanicolaou). Den Proliferationsgrad IV = Mischbilder mit eindeutigen Follikel-

hormon-Einfluß findet man bei 2 Patientinnen (= 7,1%), ebenfalls in 2 Fällen (= 7,1%) den Proliferationsgrad V, während wir das reine Follikelhormon-stimulierte Bild = Proliferationsgrad VI, wie man es bei der geschlechtsreifen, gesunden Frau sieht, gar nicht diagnostizieren konnten (Abb.1).

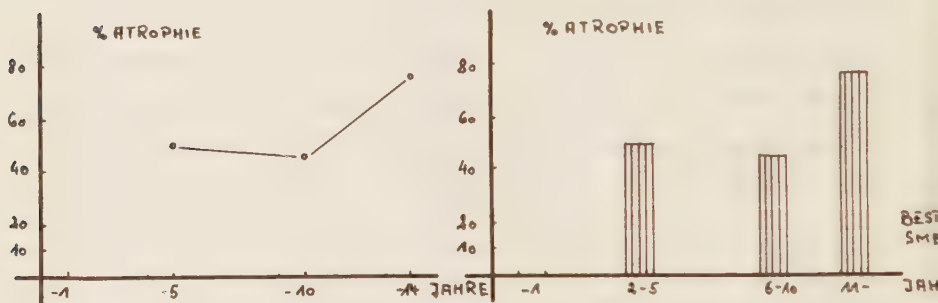


Abb.2 und 3: Prozentualer Anteil von Atrophie-bzw. Follikelhormon-Bildern in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Bestrahlung).

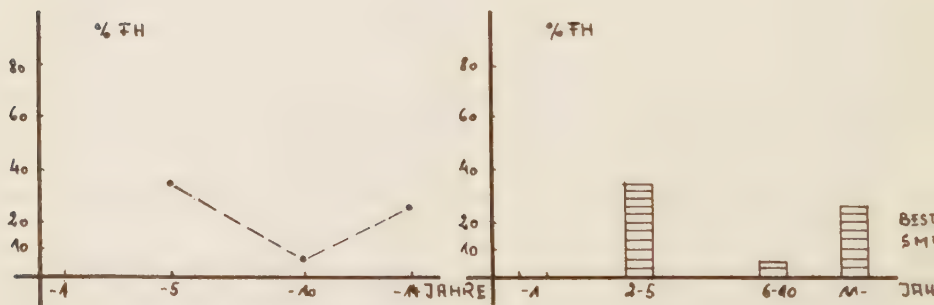


Abb.3

Geht man nun von der Summe der Fälle in den jeweiligen Zeitgruppen aus, so findet man in der Gruppe bis zu 1 Jahr nach der Bestrahlung weder einen Abstrich mit völliger Atrophie noch ein Follikelhormon-stimuliertes Bild, jedoch 2 Bilder (= 66,7%) vom Androgentyp = Proliferationsgrad III und 1 Abstrich vom Proliferationsgrad II = funktionsloser Typ. In der Gruppe 2-5 Jahre nach der Bestrahlung finden

sich bei 3 der Fälle (= 50%) eine völlige Atrophie und 2 Follikelhormon-Bilder (= 33,3%). Bei Abstrichentnahme 6-10 Jahre nach der Bestrahlung nimmt die Atrophie etwas ab (7 von 15 Fällen = 43,3%), wogegen der Follikelhormon-Einfluß sehr stark absinkt (1 von 15 Fällen = 6,7%), während man in der Zeitgruppe 11-25 Jahre nach der Bestrahlung eine relative Zunahme der Follikelhormon-Bilder (1 von 4 Fällen = 25%), aber auch der Atrophie (3 von 4 Fällen = 75%) feststellen kann (Abb.2 und 3).

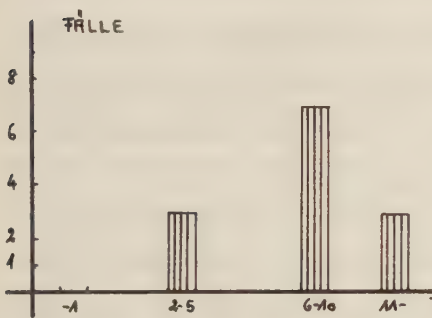


Abb.4: Atrophie

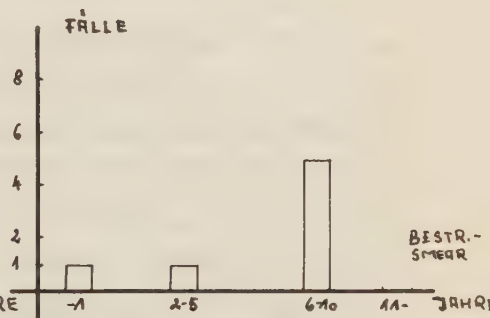


Abb.5: funktionsloser Typ

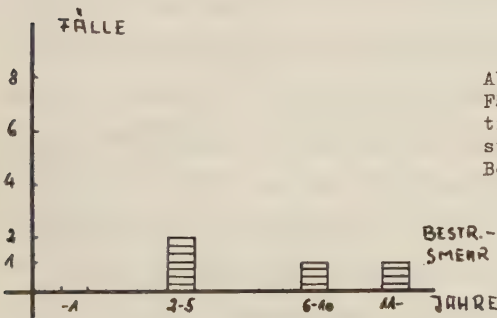


Abb.6: Follikelhormon-Bilder

Abb.4,5 und 6: Verteilung der Fälle der einzelnen Proliferationsgrade auf die Zeit (= Abstand der Smearentnahme von der Bestrahlung).

Betrachtet man die einzelnen Proliferationsgrade für sich, so liegen 53,8% (= 7 von 13 Fällen) der vollkommen atrophischen Bilder und 71,4% (= 5 von 7 Fällen) der Bilder vom Proliferationsgrad II, Bilder also, die sehr zum Unreifen neigen, bei der Abstrichentnahme 6-10 Jahre nach

der Bestrahlung, während von den Follikelhormon-stimulierten Bildern der größte Prozentsatz (50% = 2 von 4 Fällen) in der Gruppe 2-5 Jahre nach der Bestrahlung zu finden ist (Abb.4,5 und 6).

Das Patientengut, das uns für diese Untersuchungsreihe zur Verfügung stand, ist zu klein, um sichere statistische Werte zu erzielen. Trotzdem sieht man ganz deutlich, daß fast die Hälfte der Bilder vollkommene Atrophie zeigt, während nur etwa 14% der Smears oestrogen, derselbe Prozentsatz androgen stimuliert sind (Abb.1). Das ergibt ein Verhältnis von rund 3:1:1.

Stellt man nun unsere Ergebnisse denen der einschlägigen Literatur gegenüber, so sieht man, daß auch hier nach der Kastration übereinstimmend noch ein oestrogener Effekt festgestellt wurde, der sich über viele Jahre erstrecken kann (Albeaux - Fernet und Mitarbeiter, Wied, Ruff und Spechter, Murray und Herrnberger, Winter und Pots, Perego u.a.). Bei 4 Frauen unseres Patientengutes, die vor 20 Jahren durch Strahlen kastriert wurden, zeigte eine Frau ein gut stimuliertes Bild mit einem Verhornungsindex von 7%. Bezüglich Einzelheiten finden sich gegenüber anderen Autoren Unterschiede. So stellte Wied bei Patientinnen, die vor 1-3 Jahren infolge eines Corpuskarzinoms bestrahlt wurden, und bei denen er in regelmäßigen Zeitabständen von 2-3 Monaten einen Vaginalsmear entnahm, eine Einregulierung in das normale Ausstrichtypverhältnis der Kastratin bzw. der senilen Frau, bei denen etwa zwei Drittel den androgenen Proliferationstyp und ein Drittel den atrophischen Menopausetyp aufweisen, fest. Wir finden dagegen weitaus mehr atrophische Bilder. Pundel stellt fest, daß nur ein geringer Prozentsatz der Frauen, die durch Strahlen (Röntgen) kastriert wurden, eine Oestrogenminderung zeigen (Abstrichentnahme erfolgte kurz nach der Bestrahlung). Im 1.-4. Jahr nach der Kastrationsbestrahlung allerdings erfolgt eine Änderung der Abstrichbilder dahingehend, daß noch 50% aller Patientinnen kein Oestrogendefizit im Smear aufzeigen, während man bei den übrigen 50% im Abstrich den Androgentyp sowie eine fortgeschrittene Oestrogenminderung

findet. Unsere Ergebnisse dagegen zeigen für diese Zeitspanne (1.-4. Jahr) 50% völlige Atrophie, 15% Bilder vom Proliferationsgrad II und 33% Follikelhormon-stimulierte Bilder (Abb.1, Smearentnahme 2-5 Jahre nach Bestrahlung). Wie die Hormonlage unmittelbar und in den ersten Monaten nach der Bestrahlung ist, können wir anhand unserer Ergebnisse nicht beantworten. Albeaux - Fernet und Mitarbeiter stellen bereits nach den ersten Bestrahlungen ein Verschwinden der pyknotischen Zellen fest und 1-2 Monate nach der Strahlenbehandlung liegt ein atrophisches Bild vor. Einige Jahre nach der Kastration zeigt der Abstrich jedoch, daß die Atrophie verschwindet und eine schwache ovarielle Tätigkeit vorliegt. Auch Winter und Pots sowie Perego stellen eine fallende Tendenz der Acidophilie- und Karyopyknoseindices vom Beginn der Kastrationsbestrahlung (Röntgen) an gegenüber normalen Zyklen fest. Pundel dagegen sagt, daß nur ein geringer Prozentsatz der Frauen, die durch Strahlen (Röntgen) kastriert wurden, eine Oestrogenminderung zeigen, und auch Berger und Keller, sowie in einer anderen Arbeit Herrmann bestätigen, daß es nicht unbedingt und sofort nach der Radium-Einlage oder nach der Röntgen-Kastration zu atrophischen Veränderungen des Vaginalepithels kommt. Murray und Herrnberger finden bis 4 Monate nach der Kastrationsbestrahlung (Röntgen) noch ein annähernd normales Scheidenepithel. Dann allerdings wird die Scheidenhaut bei der kastrierten Frau, die über 40 Jahre alt ist, äußerst atrophisch.

Weiterhin verteilten wir die einzelnen Proliferationsgrade auf zwei Altersgruppen, um Zusammenhänge in der Verteilung von Follikelhormon-stimulierten und atrophischen Abstrichbildern bezüglich des Alters der Frau festzustellen.

Wir mußten nun infolge des uns zur Verfügung stehenden Patientengutes einerseits die Abstände der Smearentnahme von der Kastrationsbestrahlung etwas weiter fassen, andererseits in größere Altersgruppen einteilen. Es zeigte sich, daß in beiden Altersgruppen, nämlich bei Frauen, die zwischen 30 und 44 Jahre, und Frauen, die zwischen 45 und 60 Jahre erstbe-

handelt und damit künstlich menopausiert wurden, die atrophischen Bilder gegenüber den Follikelhormon-stimulierten Bildern weitaus überwiegen. Dabei ergab sich weiterhin, daß in der Altersgruppe 45-60 Jahre die Atrophie viel häufiger auftritt als bei Frauen, die bei der Kastration 30-44 Jahre alt waren.

Bei der Abstrichentnahme bis 4 Jahre nach der Kastrationsbestrahlung (Abb.7) hatten wir in der Gruppe 30-44 Jahre nur eine Patientin, deren Abstrichbild androgen stimuliert war. In der Gruppe 45-60 Jahre standen 5 Fälle zur Verfügung, von denen 2 Bilder (= 40%) völlige Atrophie und nur 1 Bild (= 20%) Follikelhormon-Einfluß zeigten. Bis 10 Jahre nach der Bestrahlung (Abb.8) fanden wir bei den 5 Patientinnen der Altersgruppe 30-44 Jahre 2 (= 40%) atrophische Bilder, 1 (= 20%) Follikelhormon-stimulierten Smear, während in der Altersgruppe 45-60 Jahre (13 Patienten) nur 1 (= 7,6%) oestrogen-stimuliertes Abstrichbild gegenüber 6 (= 46,1%) vollkommen atrophischen Bildern stand. Erfolgte die Abstrichentnahme mehr als 10 Jahre nach der Bestrahlung (Abb.9), so zeigten die 3 Patientinnen der Altersgruppe 30-44 Jahre in 66,7% (= 2 Pat.) der Fälle Atrophie und zu 33,3% (= 1 Pat.) Follikelhormon-Stimulation. In der Zeit zwischen 45-60 Jahre fanden wir in dem einen Fall, der uns zur Verfügung stand, völlige Atrophie.

Stellt man diese Ergebnisse graphisch dar (Abb.10), so sieht man, trotz der kleinen Patientenzahl, doch ganz deutlich, daß mit zunehmendem Alter bei der Erstbehandlung (= Kastration) und mit zunehmendem Abstand von der Bestrahlung die Atrophie zunimmt. Der Follikelhormon-Einfluß steigt bei der Altersgruppe 30-44 Jahre in der Zeit ab 5 Jahre nach der Kastrationsbestrahlung, während bei Frauen, die bei der Erstbehandlung 45-60 Jahre alt waren, also kurz vor Beginn der natürlichen Menopause standen, der Follikelhormon-Spiegel in der Zeit 4-10 Jahre nach der Behandlung sinkt.

Zusammenfassend kann man also sagen, daß die Atrophie bei Frauen, die nach 45 Jahren durch die Bestrahlung künstlich in die Menopause gebracht

a)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
30-44 Jahre	-	-	1	-	-	-	1		-
45-60 Jahre	2	1	1	-	1	-	5		1
Sa:	2	1	2	-	1	-	6		1

b)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
30-44 Jahre	2	1	1	1	-	-	5		1
45-60 Jahre	6	5	1	1	-	-	13		1
Sa:	8	6	2	2	-	-	18		2

c)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
30-44 Jahre	2	-	-	-	1	-	3		1
45-60 Jahre	1	-	-	-	-	-	1		-
Sa:	3	-	-	-	1	-	4		1

Abb. 7, 8, 9: Hormonlage und Alter (bei der Erstbehandlung). Menopause künstlich durch Bestrahlung. Smearentnahme: a) bis 4 Jahre, b) bis 10 Jahre, c) mehr als 10 Jahre nach der Behandlung.

wurden, bei Smearentnahme ab 5 Jahre nach der Bestrahlung deutlich und in überwiegendem Maße hervortritt. Bei Frauen, die zwischen 30 und 44 Jahre durch Strahlen kastriert wurden und bei denen der Abstrich 5-10 Jahre nach der Behandlung entnommen wurde, findet man eine Follikelhormon-Stimulation bis zu 20% (= 1 von 5 Fällen) der Fälle, ebenso bei Frauen zwischen 45 und 60 Jahre (1 von 5 Fällen) nach Abstrichentnahme bis zu 4 Jahre nach der Kastration.

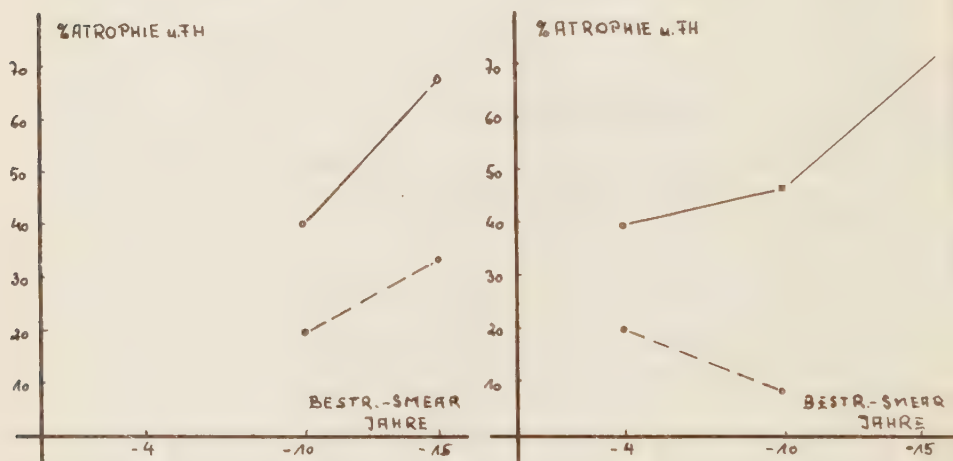


Abb.10: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Abb.7,8 und 9.

- | | | | |
|-------------------|--------------------|-------------------|--------------------|
| 1 Atrophie — | Alter der Pat. bei | 1 Atrophie — | Alter der Pat. bei |
| 2 Follikelhormon- | Erstbehandl. | 2 Follikelhormon- | Erstbehandl. |
| Stimulation --- | 30-44 Jahre | Stimulation --- | 45-60 Jahre |

B. In dieser Gruppe handelt es sich um Frauen, die infolge eines Corpuskarzinoms operiert (Totaloperation) und dadurch künstlich in die Menopause gebracht wurden. Nur in 5 Fällen entfernte man die Adnexe nicht.

Auch hier gliederten wir nach dem Abstand der Smearentnahme von der Operation:

- a) bis zu 1 Jahr
- b) 2-5 Jahre
- c) 6-10 Jahre
- d) 11-15 Jahre

Abstand in Jahren; Operation-Smearentn.	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)	Fol.	At.
	I	II	III	IV	V	VI				
-1	4	2	-	1	-	1	8	2	25	50
2-5	6	4	-	2	-	-	12	2	16,7	50
6-10	4	3	-	-	-	-	7	-	-	57,1
11-15	1	-	-	-	-	-	1	-	-	
Sa:	15	9	-	3	-	1	28	4		
%:	53,6	32,1	-	10,7	-	3,6	100			

Abb.11: Hormonlage bei Frauen, die vor der Karzinombehandlung (= Operation + Nachbestrahlung) noch regelmäßig menstruierten.

Wie bei den durch Strahlen kastrierten Frauen konnten wir von 28 operierten Patientinnen Abstriche entnehmen. Dabei fand sich, daß 15 (= 53,6%) Smears vollkommene Atrophie, 9 (= 32,1%) den Proliferationsgrad II, also Tendenz zum Unreifen, und 4 (= 14,3%) Bilder Follikelhormon-Stimulation zeigten. Ein androgener Proliferationstyp wurde nicht diagnostiziert (Abb.11).

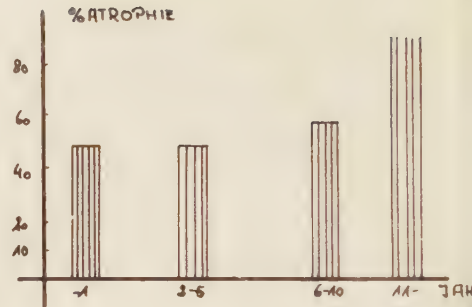
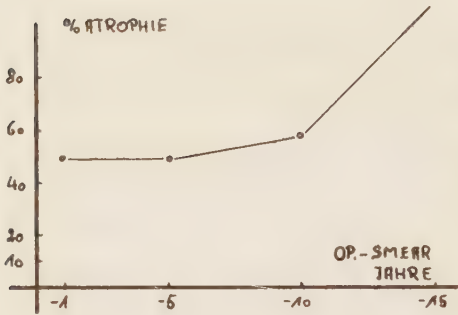


Abb. 12 und 13: Prozentualer Anteil von Atrophie-bzw. Follikelhormon-Bildern in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Operation + Nachbestrahlung).

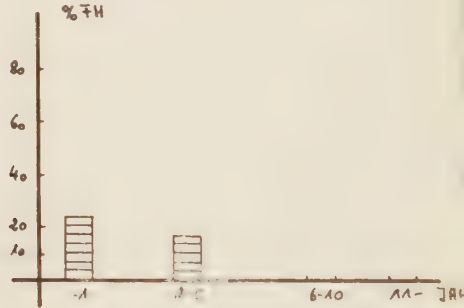
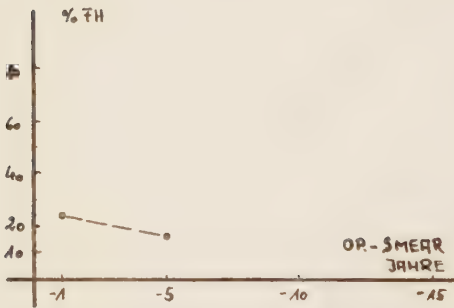


Abb. 13

Betrachtet man die Summe der Fälle in den einzelnen Zeitgruppen des Abstandes der Smearentnahme von der Operation, so sind bereits bis zu 1 Jahr nach der Kastration 50% (= 4 von 8 Fällen) der Bilder vollkommen atrophisch, während 25% (= 2 von 8 Fällen) Follikelhormon-Stimulation zeigen. In der Zeit 2-5 Jahre nach der Operation findet man wiederum bei 6 Fällen (= 50%) völlige Atrophie und nur noch 2 Bilder (= 16,7%) sind Follikelhormon-stimuliert. 6-10 Jahre nach der Kastration verschwindet der oestrogene Einfluß ganz, 4 Smears (= 57,1%) sind völlig atrophisch 3 (= 42,9%) tendieren zur Atrophie (= Proliferationsgrad II), und nach 11 Jahren der Kastration ist bei unserem Patientengut das Vaginalepithel völlig atrophisch (Abb. 12 und 13).

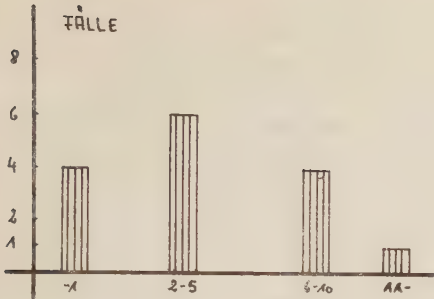


Abb.14: Atrophie

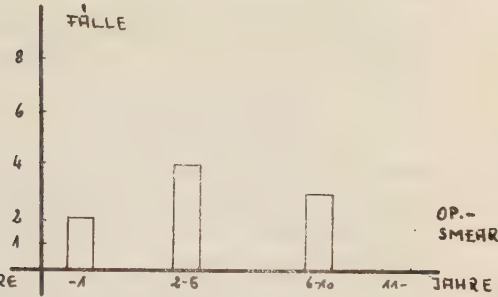


Abb. 15: funktionsloser Typ

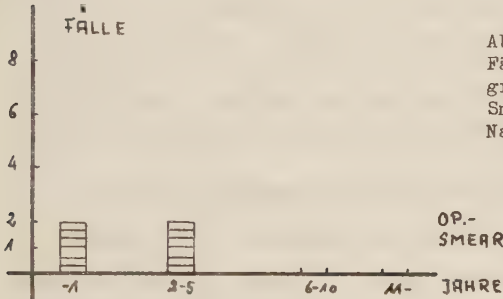


Abb.16: Follikelhormon-Bilder

Abb.14,15 und 16: Verteilung der Fälle der einzelnen Proliferationsgrade auf die Zeit (= Abstand der Smearentnahme von der Operation + Nachbestrahlung).

Betrachtet man die einzelnen Proliferationsgrade für sich, so finden sich die meisten atrophischen Bilder, nämlich 6 (= 40%), in der Zeit 2-5 Jahre nach der Operation, während jeweils 2 (= 50%) Follikelhormon-Bilder auf die Zeitgruppe bis 1 Jahr und 2-5 Jahre nach der Kastration verteilt sind (Abb.14,15 und 16).

Man erkennt, trotz der geringen Zahl an Patienten, doch deutlich, daß die Atrophie nach chirurgischer Kastration in allen Zeitgruppen vorherrschend ist, während eine Follikelhormon-Wirkung auf das Vaginal-epithel nur bis 5 Jahre nach der Operation feststellbar ist. Die Abstrichbilder der 5 Frauen, bei denen man lediglich das Corpus uteri entfernte, zeigen in 4 Fällen völlige Atrophie sowie in 1 Fall den Proliferationsgrad II.

Stellt man unsere Ergebnisse der Bestrahlungskastration denen der operativen Kastration gegenüber, so fällt einem auf, daß die Atrophie im zweiten gegenüber dem ersten Fall rascher und ausgeprägter auftritt, eine Follikelhormon-Wirkung andererseits nach der Operation nur bis 5 Jahre danach erkennbar ist, während wir bei der Bestrahlungskastration bis 25 Jahre nach der Behandlung noch einen oestrogenen Effekt (1 von 4 Fällen) finden konnten.

In der Literatur sind die Ergebnisse unterschiedlich. So zeigt Wied an 17 Frauen, die teils ihre Menstruationsblutung noch hatten, teils bereits in der Menopause waren und die infolge eines Adeno-Karzinoms des Corpus uteri operiert (Totalexstirpation) worden waren, daß die Proliferationstypen gegenüber den atrophischen Ausstrichbildern etwas überwiegen. Liu dagegen untersuchte bei 154 Frauen mit Genitalkarzinom die Oestrogenwirkung vor und nach radikaler Uterusexstirpation. Er fand dabei, daß etwa 27% der Frauen vor und nach der Operation keine wesentliche Änderung des Zellbildes erkennen ließen, 60% eine Zunahme der atrophischen Zellen nach der Operation und 13% eine Zunahme der verhornenden Epithelien zeigten. Bei Liu überwiegen also auch die atrophischen Abstrichbilder. Pundel stellt ebenfalls fest, daß sich nach chirurgischer Kastration das Vaginalepithel sehr schnell zurückbildet. Anhand von Vaginalbiopsie und Abstrich konnte er zeigen, daß die Rückbildung des Vaginalepithels nach operativer Kastration erst nach ungefähr 4-6 Wochen manifest wird. In dieser Zeit macht sich ein fortschreitender Oestrogenabfall bemerkbar, und bei den meisten von 23 operativ kastrierten Frauen konnte Pundel nach ungefähr 3 Monaten Atrophie feststellen. Murray und Herrnberger fanden 1 1/2 Monate nach dem Eingriff noch ein annähernd normales Vaginalepithel.

Wir konnten, da uns so kurz nach der Operation kein Fall zur Verfügung stand, die Hormonlage in diesem Zeitraum nicht beurteilen. Doch sieht man an unseren Ergebnissen das relativ schnelle Nachlassen der Oestrogenwirkung ganz deutlich.

Wie bei den durch Strahlen kastrierten Frauen verteilten wir die einzelnen Proliferationsgrade auf 2 Altersgruppen, wobei zu berücksichtigen ist, daß es sich auch hier um das Alter bei Erstbehandlung handelt. Die Zunahme der Atrophie erkennt man ganz deutlich (Abb.17,18 und 19). Infolge des kleinen Patientengutes machten wir 2 Gruppen: 30-44 Jahre und 45-59 Jahre waren die Frauen bei Erstbehandlung alt. Bis 4 Jahre nach der Totaloperation finden wir in der Altersgruppe 30-44 Jahre keine Follikelhormon-Stimulation, dagegen 3 völlig atrophische Bilder und 1 Bild vom Proliferationsgrad II. In der Altersgruppe 45-59 Jahre dagegen sinkt die Atrophie ab (7 Bilder = 50%), während hier 4 (= 28,6%) der Fälle Follikelhormon-stimuliert sind. Bei der Abstrichentnahme bis 10 und mehr als 10 Jahre finden wir nur noch atrophische und zur Atrophie tendierende Bilder.

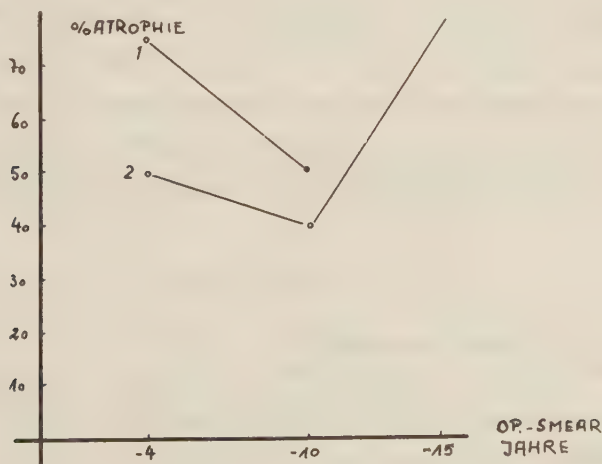


Abb.20: Graphische Darstellung der Ergebnisse der Abb.17,18 und 19.

Atrophie: 1 30-44 Jahre
2 45-59 Jahre

Vergleicht man diese Ergebnisse mit jenen entsprechenden der Bestrahlungskastration, so sieht man auch hier ganz deutlich, daß bei der operativen Kastration die Atrophie mit zunehmender Kastrationsdauer sehr rasch zunimmt. Einen oestrogenen Effekt findet man nur bis 4 Jahre nach der ope-

a)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
30-44 Jahre	3	1	-	-	-	-		4	-
45-59 Jahre	7	3	-	3	-	1		14	4
Sa:	10	4	-	3	-	1		18	4

b)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
30-44 Jahre	2	2	-	-	-	-		4	-
45-59 Jahre	2	3	-	-	-	-		5	-
Sa:	4	5	-	-	-	-		9	-

c)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
30-44 Jahre									
45-59 Jahre	1	-	-	-	-	-		1	-
Sa:	1	-	-	-	-	-		1	-

Abb.17, 18, 19: Hormonlage und Alter (bei der Erstbehandlung). Menopause künstlich durch Operation+Nachbestrahlung. Smearentnahme:
a) bis 4 Jahre, b) bis 10 Jahre, c) mehr als 10 Jahre nach der Behandlung.

rativen Kastration im Gegensatz zur Bestrahlungskastration, wo man noch nach mehr als 10 Jahren nach der Behandlung eine deutliche Follikelhormon-Stimulation erkennt.

C. Weiter untersuchten wir die Vaginalabstriche von Frauen, die zu Beginn der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren. Um eine größere Zahl an Fällen zu bekommen, faßten wir die Frauen, die nur bestrahlt, und solche, die operiert (Totalexstirpation) und nachbestrahlt wurden, in eine Gruppe zusammen. Wir unterschieden hier Frauen, die

- a) bis zu 2 Jahre
- b) bis zu 4 Jahre
- c) bis zu 10 Jahre
- d) bis zu 15 Jahre
- e) mehr als 15 Jahre in der natürlichen Menopause

waren unter jeweiliger Berücksichtigung des Abstandes der Smearentnahme von der Behandlung:

- 1) bis 1/2 Jahr
- 2) 1-2 Jahre
- 3) 3-5 Jahre
- 4) 6-10 Jahre
- 5) 11 und mehr Jahre

I.

Abstand in Jahren:Be- handlung- Smearentn.	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH	%Atr.
	I	II	III	IV	V	VI				
-1/2	-	4(2)	-	1	-	-	5	1	20	-
1-2	6(2)	3(2)	-	-	-	2	11	2	18,2	54,5
3-5	4(1)	3(2)	1	3(1)	-	-	11	3	27,3	36,4
6-10	3	2	-	1(1)	1	-	7	2	28,6	42,9
11-	2	1	-	-	-	-	3	-	-	66,7
Sa:	15	13	1	5	1	2	37	8		
%:	40,5	35,1	2,7	13,5	2,7	5,4	100			

Abb.21: Hormonlage bei Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren: a) bis zu 2 Jahre.
(Zahl in Klammer = Frauen, die operiert + nachbestrahlt wurden).

In der Gruppe der Frauen, die bei Beginn der Behandlung bis zu 2 Jahre in der natürlichen Menopause waren, konnten wir die Abstriche von 37 Patientinnen untersuchen (Abb.21). Dabei fanden wir, daß 15 (= 40,5%) der Fälle ein völlig atrophisches Abstrichbild boten, während 8 (= 21,6%) der Bilder oestrogen stimuliert waren. In nur 1 (= 2,7%) der Fälle zeigte sich ein androgener Ausstrichtyp.

Geht man von der Summe der Fälle der verschiedenen Abstände von der Behandlung aus, so sieht man, daß die Kurve der völlig atrophischen Abstrichbilder ihren tiefsten Punkt in der Zeit 3-5 Jahre nach der Behandlung hat (4 von 11 Fällen = 36,4%), während sie dann kontinuierlich steigt. 6-10 Jahre nach der Behandlung zeigen 42,9% (= 3 von 7 Fällen), ab 11 Jahre nach der Behandlung 66,7% (= 2 von 3 Fällen) der Fälle ein vollkommen atrophisches Vaginalepithel. Die Kurve der Follikelhormon-induzierten Bilder fällt von 20% (= 1 von 5 Fällen) in der Zeit bis 1/2 Jahr nach der Behandlung auf 18,2% (= 2 von 11 Fällen) 1-2 Jahre nach

Behandlung, steigt dann auf 27,3% (= 3 von 11 Fällen) 3-5 Jahre nach Behandlung und von hier auf 28,6% (= 2 von 7 Fällen) 6-10 Jahre nach Behandlung. In der Zeitgruppe ab 11 Jahre finden wir kein Follikel-hormon-stimuliertes Bild mehr (Abb.22).

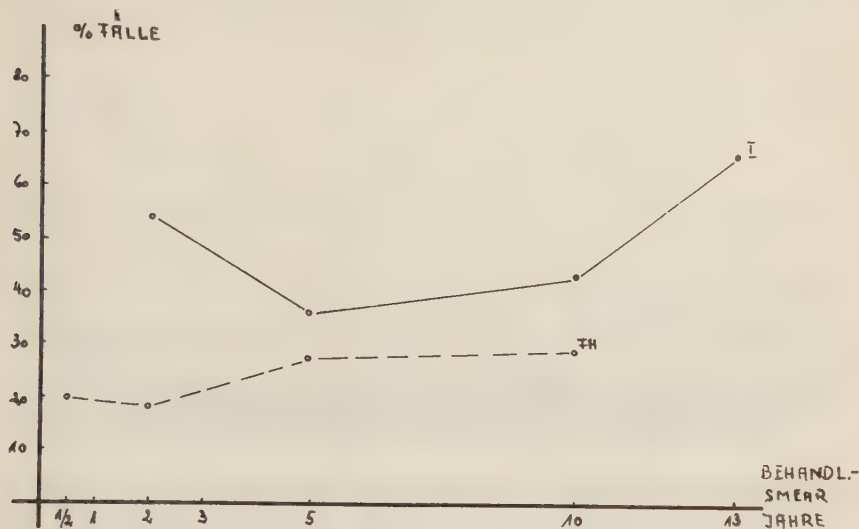


Abb.22: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Proliferationsgrade I,IV+V+VI=FS-Stimulation in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Behandlung).

In dieser Gruppe I waren 11 Frauen operiert (Totalexstirpation), wobei man nur bei 1 Frau die Adnexe beließ (die Verteilung dieser Fälle auf die einzelnen Proliferationsgrade ist durch eingeklammerte Zahlen in Abb.21 gekennzeichnet). 3 Abstriche zeigen ein völlig atrophisches Epithel, 6 Abstriche beurteilten wir mit dem Proliferationsgrad II, und nur 2 Bilder waren leicht oestrogen stimuliert (3-5 Jahre und 6-10 Jahre der Smearentnahme nach Behandlung).

II.

Abstand in
Jahren: Bé-
handlung-
Smearentn.

Proliferationsgrad:

	I	II	III	IV	V	VI	Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH	%Atr.
-1/2	3(1)	1(1)	1(1)	2	1(1)	-	8	3	37,5	37,5
1-5	2(1)	4(1)	-	1	1	-	8	2	25	25
6-10	2(1)	1	1(1)	-	-	-	4	-	-	50
11-	-	2	-	-	-	-	2	-	-	-
Sa:	7	8	2	3	2	-	22	5		
%:	31,8	36,4	9,1	13,6	9,1	-	100			

Abb.23: Hormonlage bei Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren: a) bis zu 4 Jahre.
(Zahl in Klammer = Frauen, die operiert + nachbestrahlt wurden).

In der Gruppe der Frauen, die zu Beginn der Behandlung bis zu 4 Jahre in der natürlichen Menopause waren, standen uns 22 Patientinnen zur Verfügung (Abb.23). Im Gegensatz zur Gruppe I war das Vaginalepithel nur in 7 (= 31,8%) der Fälle völlig atrophisch, während der Prozentsatz der Follikelhormon-stimulierten Bilder in etwa gleich blieb (5 Fälle = 22,7%). 8 (= 36,4%) der Abstrichbilder beurteilten wir mit Proliferationsgrad II, 2 (= 9,1%) zeigten den Androgentyp.

Betrachtet man die einzelnen Zeitgruppen, so findet man, wie in Gruppe I, daß die Atrophiekurve in der Zeit 3-5 Jahre nach der Behandlung ihren tiefsten Punkt hat (2 von 8 Fällen = 25%), während sie in der Zeit 6-10 Jahre wieder ansteigt (2 von 4 Fällen = 50%). An Follikelhormon-stimulierten Bildern fanden wir bis 1/2 Jahr nach Behandlung 37,5% (= 3 von 8 Fällen), in der Zeit 1-5 Jahre 25% (= 2 von 8 Fällen), während in den höheren Zeitgruppen kein Follikelhormon-Bild diagnostiziert werden konnte (Abb.24).

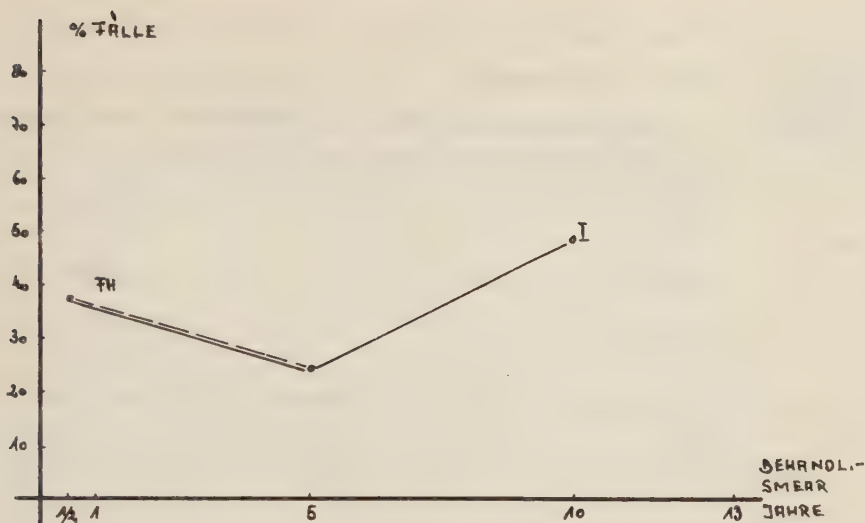


Abb.24: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Proliferationsgrade I, IV+V+VI=FH-Stimulation in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Behandlung).

Von den 22 Frauen wurden 8 operiert (Totalexstirpation). Dabei waren 3 Abstriche völlig atrophisch, je 2 beurteilten wir mit Proliferationsgrad II und III und 1 Bild war oestrogen stimuliert, zeigte allerdings als Nebenfund Döderleinstäbchen. (Die Verteilung dieser Fälle auf die einzelnen Proliferationsgrade ist durch eingeklammerte Zahlen in Abb.23 gekennzeichnet).

III.

Abstand in Jahren: Be- handlung - Smearentn.	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH	%Atr.
	I	II	III	IV	V	VI				
-1/2	6(3)2(1)	-	-	1	-	1	10	2	20	60
1-2	8(3)1	-	-	1	-	-	10	1	10	80
3-5	8(2)9(2)	2	-	3(1)1	-	-	23	4	17,4	34,8
6-10	4	4(1)	-	-	1(1)	-	9	1	11,2	44,5
11-	1	1	-	-	-	-	2	-	-	-
Sa:	27	17	2	5	2	1	54	8		
%:	50	31,5	3,7	9,3	3,7	1,9	100			

Abb.25: Hormonlage bei Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren: c) bis zu 10 Jahre.
(Zahl in Klammer = Frauen, die operiert + nachbestrahlt wurden).

In der Gruppe der Frauen, die bei Beginn der Behandlung bis zu 10 Jahre bereits in der natürlichen Menopause waren, standen uns die Vaginalsemears von 54 Frauen zur Verfügung (Abb.25). Es zeigt sich eine Zunahme der Atrophie (27 Fälle = 50%) gegenüber der Gruppe II (= 31,8%), während die Zahl der Follikelhormon- und Androgenbilder gegenüber der Gruppe II erheblich zurückgeht (14,9% = 8 Fälle und 3,7% = 2 Fälle).

Betrachtet man den prozentualen Anteil der einzelnen Proliferationsgrade in den Zeitgruppen, so sieht man, daß der Anteil der völligen Atrophie in der Zeit bis 1/2 Jahr und 1-2 Jahre nach der Behandlung sehr groß ist, 60% (= 6 von 10 Fällen) und 80% (= 8 von 10 Fällen) der Fälle, daß in der Zeit 3-5 Jahre nach Behandlung die Atrophie, wie in den Gruppen I und II, ihren tiefsten Wert (34,8% = 8 von 23 Fällen) hat, dann jedoch wieder stetig steigt (bis 10 Jahre nach Behandlung 44,5% = 4 von 9 Fällen und ab 11 Jahre nach Behandlung 50% = 1 von 2 Fällen).

Betrachtet man die Kurve der Follikelhormon-Stimulation, so findet man ebenfalls ein ähnliches Bild wie in den Gruppen I und II. Die Kurve fällt

von 20% (= 2 von 10 Fällen) oestrogen-stimulierter Bilder in der Zeit bis 1/2 Jahr nach Behandlung, hat ihren tiefsten Punkt 1-2 Jahre nach Behandlung (10% = 1 von 10 Fällen), steigt dann etwas (17,4% = 4 von 23 Fällen), um in der Zeit 6-10 Jahre nach Behandlung wieder abzusinken (11,2% = 1 von 9 Fällen). (Abb.26)

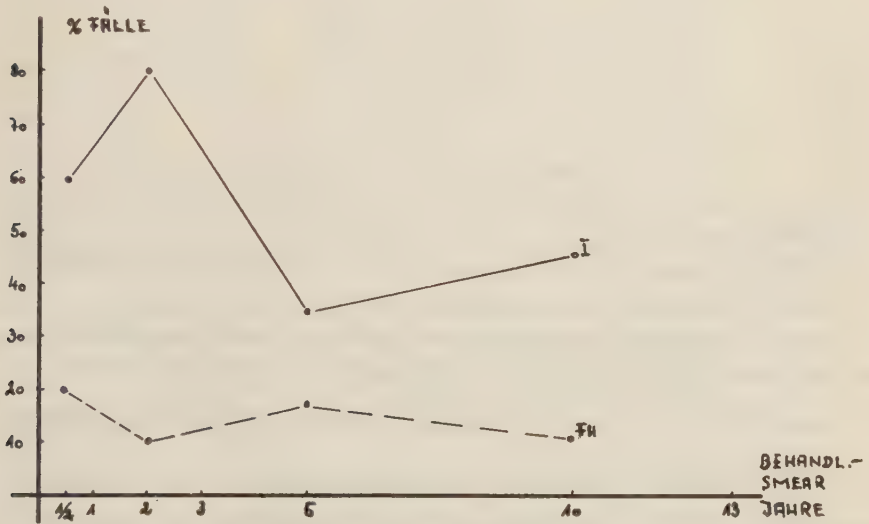


Abb.26: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Proliferationsgrade I, IV+V+VI=FH-Stimulation in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Behandlung).

Von den 54 Patientinnen dieser Gruppe wurden 14 operiert (Totalexstirpation). Wir fanden dabei 8 Abstriche mit völliger Atrophie und 2 mit Follikelhormon-Stimulation, 4 Abstriche wurden mit dem Proliferationsgrad II beurteilt. (Die Verteilung dieser Fälle auf die einzelnen Proliferationsgrade ist durch eingeklammerte Zahlen in Abb.25 gekennzeichnet).

IV.

Abstand in Jahren: Behandlung - Smearentn.	Proliferationsgrad:									
	I	II	III	IV	V	VI	Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH	%Atr.
-1/2	3(2)3		-	1	1	1(1)	9	3	33,3	33,4
1-2	3(2)2		2	1	-	-	8	1	12,5	37,5
3-5	8(3)4(1)		-	1	1	-	14	2	14,3	57,1
6-10	4	2	-	1	-	-	7	1	14,3	57,1
11-	-	-	-	-	-	-	-			
Sa:	18	11	2	4	2	1	38	7		
%:	47,4	28,9	5,3	10,5	5,3	2,6	100			

Abb.27: Hormonlage bei Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren: d) bis zu 15 Jahre.
(Zahl in Klammer = Frauen, die operiert + nachbestrahlt wurden).

In dieser Gruppe von Frauen, die bei Behandlungsbeginn bis zu 15 Jahre bereits in der natürlichen Menopause waren, konnten wir die Vaginalabstriche von 38 Frauen auf die Hormonverhältnisse prüfen (Abb.27). Dabei zeigt es sich, daß die Atrophie im Vergleich zur Gruppe III etwas zurückgeht (47,4% = 18 Fälle), die androgenen und Follikelhormon-stimulierten Bilder dagegen zunehmen (5,3% = 2 Fälle und 18,4% = 7 Fälle). Stellt man den prozentualen Anteil der Fälle in den einzelnen Zeitgruppen graphisch dar, so sieht man, daß die Atrophiekurve mit zunehmendem Abstand von der Behandlung steigt. Sie erreicht ihr Maximum in der Zeit 3-5 Jahre nach Behandlung (57,1% = 8 von 14 Fällen) und bleibt von da an auf gleicher Höhe.

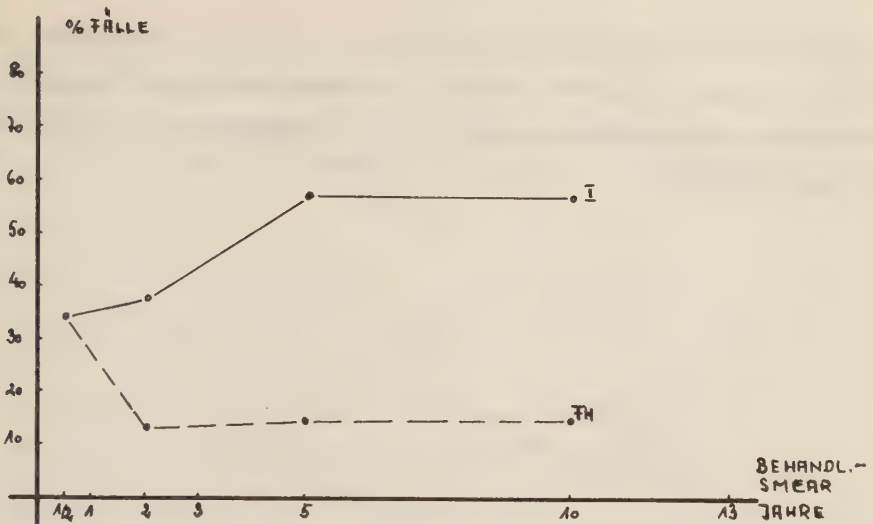


Abb.28: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Proliferationsgrade I,IV+V+VI=FH-Stimulation in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Behandlung).

Vergleicht man diese Kurve mit dem Verlauf der Atrophie in den Gruppen I,II und III, so fällt hier auf, daß es schon bei der Smearentnahme bis 1/2 Jahr nach der Behandlung zu einer stetigen Atrophiezunahme kommt, während in den Gruppen I,II und III die Atrophie in der Zeit 3-5 Jahre nach Behandlung zurückgeht, um erst 6-10 Jahre nach Behandlung zu steigen. Betrachtet man dagegen den Verlauf der Oestrogenwirkung über die verschiedenen Zeitabstände der Smearentnahme nach der Behandlung, so findet man eine ähnliche Kurve wie in den Gruppen I,II und III. Die Häufigkeit der Follikelhormon-Bilder nimmt in der Zeit 1-2 Jahre nach Behandlung ab und erreicht, wie auch in den Gruppen I,II und III, während dieser Zeitspanne ihr Minimum (12,5% = 1 von 8 Fällen), um dann 3-5 Jahre nach Behandlung ganz leicht zuzunehmen und von da an auf gleicher Höhe zu bleiben (Abb.28).

Von den 38 Patientinnen dieser Gruppe wurden 9 Frauen operiert (Total-exstirpation); davon hatte man einer Frau die Adnexe nicht entfernt. Wir

diagnostizierten 7 völlig atrophische Bilder, sowie einen androgenen- und Follikelhormon-stimulierten Abstrich. (Die Verteilung dieser Fälle auf die einzelnen Proliferationsgrade ist durch eingeklammerte Zahlen in Abb. 27 gekennzeichnet).

V.

Abstand in Jahren:Be- handlung - Smearentn.	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH	%Atr.
	I	II	III	IV	V	VI				
-1/2	3(2)2		1	2(1)-	1	9		3	33,4	33,4
1-2	6(1)4		3	1	1	1	16	3	18,8	37,5
3-5	2	2	2(1)	1	-	1	8	2	25	25
6-10	1(1)-		-	1	1(1)	-	3	2	66,7	33,3
11-	-	-	-	-	-	-	-			
Sa:	12	8	6	5	2	3	36	10		
%:	33,3	22,2	16,7	13,9	5,6	8,3	100			

Abb.29: Hormonlage bei Frauen, die bei Beginn der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren: e) mehr als 15 Jahre.
(Zahl in Klammer = Frauen, die operiert + nachbestrahlt wurden).

In der Gruppe der Frauen, die mehr als 15 Jahre in der natürlichen Menopause waren, hatten wir ein Patientengut von 36 Frauen (Abb.29).

Bei der Beurteilung der Abstriche zeigt sich, daß die Atrophie (33,3% = 12 Fälle) gegenüber der Gruppe IV weiter abnimmt, während der Prozentsatz an Anrogen- und Follikelhormon-Bildern (16,7% = 6 Fälle und 27,8% = 10 Fälle) den höchsten Wert erreicht.

Ausgehend von der Summe der Fälle in den einzelnen Zeitgruppen, erkennt man in der Zeit 1-2 Jahre nach Behandlung, wie in den Gruppen III und IV, eine Zunahme der Atrophie (37,5% = 6 von 16 Fällen). In der Zeit 3-5 Jahre nach Behandlung hat die Atrophiekurve, wie in den Gruppen I,II und III, ihr Minimum (25% = 2 von 8 Fällen), während sie von da an wieder ansteigt (33,3% = 1 von 3 Fällen).

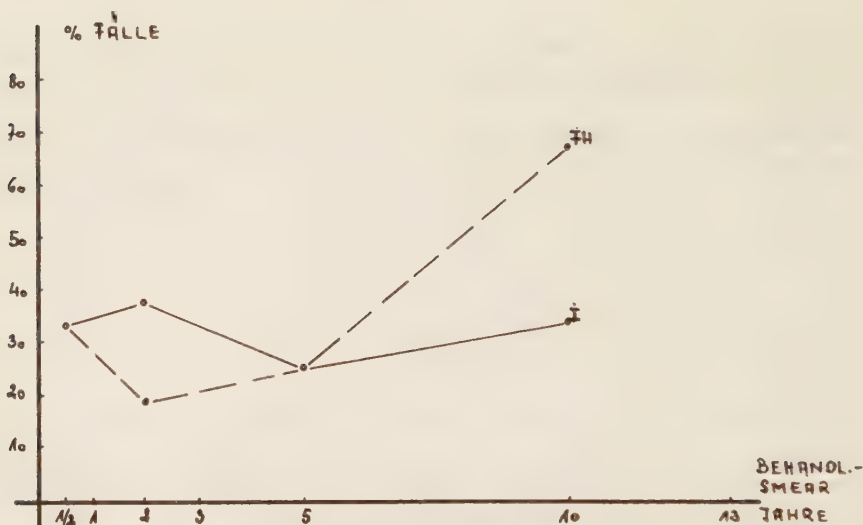


Abb.30: Graphische Darstellung des prozentualen Anteils der Proliferationsgrade I,IV+V+VI=FH-Stimulation in den einzelnen Zeitgruppen (= Abstand der Smearentnahme von der Behandlung).

Bei der graphischen Darstellung der gefundenen Follikelhormon-Werte in den einzelnen Zeitgruppen erhält man eine ähnliche Kurve wie in den Gruppen I,III und IV. Ihr Minimum liegt ebenfalls in der Zeit 1-2 Jahre nach der Behandlung (18,8% = 3 von 16 Fällen). Im Gegensatz zu den Follikelhormon-Werten der übrigen Gruppen ist der Prozentsatz an Follikelhormon-Bildern 6-10 Jahre nach Behandlung in der Gruppe V sehr hoch (66,7% = 2 von 3 Fällen).(Abb.30)

Von den 36 Frauen wurden 7 Frauen operiert (Totalexstirpation); bei 1 Frau wurden die Adnexe nicht entfernt. Die Smears dieser operierten Patientinnen waren in 4 Fällen völlig atrophisch, in 2 Fällen Follikelhormon-stimuliert, während 1 Bild als Androgentyp eingestuft wurde. (Die Verteilung dieser Fälle auf die einzelnen Proliferationsgrade ist durch eingeklammerte Zahlen in Abb.29 gekennzeichnet).

Um Beziehungen zwischen einem bestimmten Alter und der Hormonlage bei Frauen, die wegen eines Corpuskarzinoms behandelt worden waren, bis 4, bis 10 und mehr Jahre nach der Behandlung feststellen zu können, verteilten wir die Proliferationsgrade auf 4 Altersgruppen (Abb.31,32,33).

Dabei ergibt sich folgendes Bild:

Bei einem Alter der Patientin zwischen 45 und 54 Jahre steigt die Kurve der Atrophie mit zunehmendem Abstand von der Behandlung ständig an. In der Altersgruppe 55-64 Jahre bleibt der Anteil an atrophischen Bildern bis 10 Jahre nach Behandlung auf gleicher Höhe, um von diesem Zeitpunkt an leicht abzusinken. Ebenfalls in diesem Zeitraum fällt die Atrophiekurve bei Patientinnen zwischen 65 und 74 Jahre. Zeichnet man die Kurve der Follikelhormon-Bilder, so kann man einen deutlichen Abfall der Oestrogenwirkung mit zunehmender Entfernung von der Behandlung erkennen. Ab 55 Jahre allerdings findet man mehr als 10 Jahre nach der Behandlung einen erheblichen Follikelhormon-Anstieg (Abb.34 und 35).

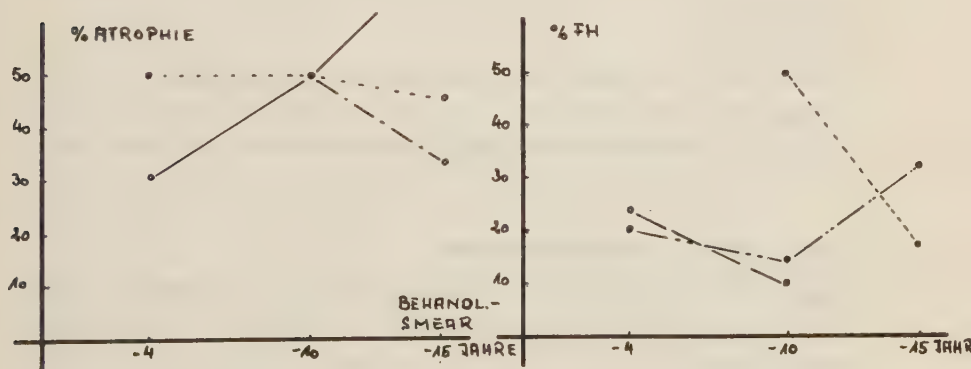


Abb.34 und 35: Graphische Darstellung der Abb.31,32 und 33.

Atrophie (Abb.34): 45-54 Jahre — FH-Stimulation (Abb.35): 45-54 Jahre —
 55-64 Jahre --- 55-64 Jahre ---
 65-74 Jahre --- 65-74 Jahre ----

bei Abstrichentnahme bis 4, bis 10 und mehr als 10 Jahre nach Behandlung.

Zusammenfassend können wir feststellen:

Der Prozentsatz an Follikelhormon-stimulierten Bildern ist bei Frauen,

a)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH
	I	II	III	IV	V	VI			
45-54 Jahre	12	16	2	5	2	2	39	9	23,1
55-64 Jahre	10	5	1	3	1	-	20	4	20
65-74 Jahre									
75- Jahre									
Sa:	22	21	3	8	3	2	59	13	

b)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH
	I	II	III	IV	V	VI				
45-54 Jahre	5	4	-	-	1	-	10	1	10	
55-64 Jahre	21	13	2	4	1	1	42	6	14,3	
65-74 Jahre	1	-	-	1	-	-	2	1		
75- Jahre										
Sa:	27	17	2	5	2	1	54	8		

c)

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH(IV+V+VI)	%FH
	I	II	III	IV	V	VI				
45-54 Jahre	1	-	-	-	-	-	1	-		
55-64 Jahre	14	4	3	6	3	1	31	10	32,3	
65-74 Jahre	12	14	4	2	1	3	36	6	16,7	
75- Jahre	3	1	1	1	-	-	6	1	16,7	
Sa:	30	19	8	9	4	4	74	17		

Abb. 31, 32, 33: Hormonlage und Alter (bei der Erstbehandlung). Menopause bereits vor der Behandlung natürlich eingetreten. Smearentnahme: a) bis 4 Jahre, b) bis 10 Jahre, c) mehr als 10 Jahre nach der Behandlung.

die zu Behandlungsbeginn bereits in der natürlichen Menopause waren, und zwar unabhängig von der Dauer derselben, in der Zeit 1-2 Jahre nach der Behandlung am niedrigsten, um von diesem Zeitpunkt an auf eine bestimmte Höhe einzupendeln, die mit zunehmender Dauer der natürlichen Menopause abnimmt.

Die Atrophiekurve fällt unabhängig von der Dauer der Menopause 3-5 Jahre nach der Behandlung entsprechend des in dieser Zeit ansteigenden Follikelhormon-Spiegels. Ab 5 Jahre nach der Behandlung nimmt die Atrophie deutlich zu.

D. Bei einem Fünftel unseres Patientengutes (= 54 Fälle) konnten wir 3-4 Monate nach der Abnahme des Erstabstriches einen Zweitabstrich anfertigen (Abb. 39). Hierbei ergab es sich, daß 87,3% (= 47 Fälle) der Zweitabstriche den gleichen Proliferationsgrad wie der Erstabstrich zeigten.

Die Zweitabstriche der Recidivfälle und der operativ-kastrierten Frauen zeigen gegenüber dem Erstabstrich keine Änderung. Die Behandlung liegt mindestens 1 1/2 Jahre zurück (= Abstand der Behandlung von der Smear-entnahme). Bei den strahlen-kastrierten Frauen wird bei einer Patientin eine deutliche Follikelhormon-Stimulation gegenüber dem Erstabstrich sichtbar. Die Zweitabstriche bei Frauen, die bei der Behandlung bereits in der Menopause waren, zeigen mit zunehmender Entfernung (ab 5 Jahre) vom Beginn der Menopause keine Änderung des Zweitabstriches im Sinne einer Hormonzunahme. Lediglich in der Gruppe der Frauen, die bis zu 4 Jahre bei Behandlungsbeginn in der natürlichen Menopause waren, zeigen 2 Zweitabstriche gegenüber dem Erstabstrich einen deutlichen Follikelhormon-Effekt.

Die Abstrichbilder, die eine deutliche Hormonstimulation zeigen, stammen von Frauen, deren Behandlung höchstens 2 Jahre zurückliegt.

Ergebnis: Bei einer einmaligen Abstrichkontrolle nach 2-3 Monaten nach Anfertigung des Erstabstriches kann man bei Frauen, die sich vor der Behandlung verschieden lang in der natürlichen Menopause befanden, keine Änderung in der Hormonlage feststellen.

Erstabstrich:

Zweitabstrich:

	Proliferationsgrad:							Proliferationsgrad:					
	I	II	III	IV	V	VI		I	II	III	IV	V	VI
MP k-B	-	1	3	-	-	-		1	1	1	1	-	-
MP k-Op	3	-	-	-	-	-		3	-	-	-	-	-
MP n - 4 Jahre	3	4	1	3	1	2		3	2	2	5	1	1
MP n 5 -10 Jahre	9	1	1	-	-	1		9	2	-	-	-	1
MP n 11-15 Jahre	3	2	-	1	-	1		3	2	1	-	-	1
MP n 16- Jahre	4	3	2	1	1	1		4	3	2	1	1	1
Recidive	1	-	-	1	-	-		1	-	-	1	-	-

Abb. 39: Gegenüberstellung der Doppelabstriche. MP k-B/Op=Menopause künstlich durch Bestrahlung/Operation. MP n=Dauer der natürlichen Menopause bis zum Behandlungsbeginn (-4, 5-10, 11-15, 16 und mehr Jahre).

E.

Abstand in Jahren: Be- handlung - Smearentn.	Proliferationsgrad:						Sa:	FH(IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI		
-5	1	3	1	1	1	-	7	2
-10 u. mehr	2	-	-	-	-	-	2	-
Sa:	3	3	1	1	1	-	9	

Abb.36: Hormonlage bei Recidivfällen.

In dieser Gruppe handelt es sich um Frauen mit lokalen und parametranen Recidiven nach behandeltem Karzinom des Corpus uteri (Abb.36).

Von den insgesamt 9 Patientinnen wurden primär 3 bestrahlt. Die Abstrichbilder zeigen die Proliferationsgrade I,II und IV. Alle 3 Frauen waren bei Behandlungsbeginn bereits in der natürlichen Menopause. 6 Frauen wurden primär operiert und nachbestrahlt. 3 dieser Patientinnen wurden durch diesen Eingriff künstlich in die Menopause gebracht. Zwei Abstrichbilder dieser Frauen zeigen völlige Atrophie, ein Bild beurteilten wir mit dem Proliferationsgrad V (Pyknoseindex 13%).

Wie man aus der Abb.36 ersieht, ist bei Smearentnahme bis 5 Jahre nach der Behandlung noch eine deutliche Follikelhormon-Wirkung vorhanden, während mit noch größerem Abstand von der Behandlung eine völlige Atrophie

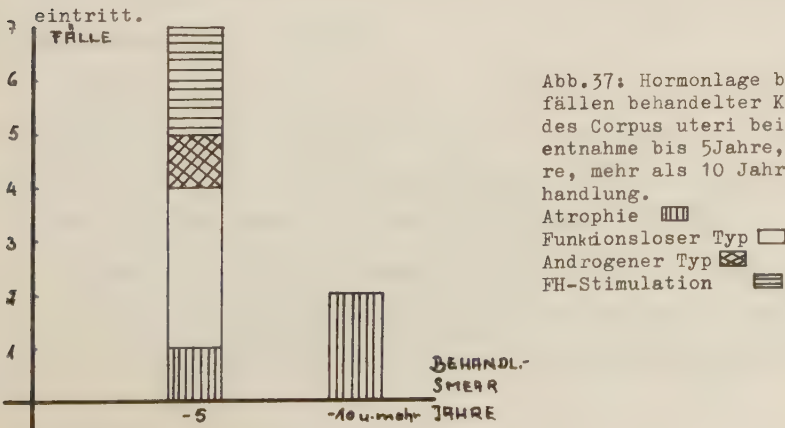


Abb.37: Hormonlage bei Recidivfällen behandelter Karzinome des Corpus uteri bei Abstrichentnahme bis 5 Jahre, bis 10 Jahre, mehr als 10 Jahre nach Behandlung.

Atrophie Funktionsloser Typ Androgener Typ FH-Stimulation

BEHANDL-
SMEAR

JAHRE

Alter bei Erstbehand- lung:	Proliferationsgrad:							Sa:	FH (IV+V+VI)
	I	II	III	IV	V	VI			
43-54 Jahre	- (2)	2	-	-	1	-	3 (2)	1	
55-78 Jahre	1	1	1	1	-	-	4	1	
Sa:	3	3	1	1	1	-	9	2	

Abb.38: Verteilung der Proliferationsgrade der Recidivfälle auf 2 Altersgruppen unter Berücksichtigung des Abstandes der Smearentnahme von der Behandlung.

Zahl ohne Klammer = Behandlung - Smearentnahme: bis 5 Jahre.

Zahl in Klammer = Behandlung - Smearentnahme: bis 10 und mehr als 10 Jahre.

Schlußbetrachtung.

Wir haben, wie Ruff und Spechter, Liu, Wied u.a., festgestellt, daß nach der Behandlung eines Genitalkarzinoms - in unserem Fall ein Adenokarzinom des Corpus uteri - das Vaginalepithel noch Jahre nach der Bestrahlung bzw. Operation oestrogen beeinflußt wird. Dabei zeigen sich bezüglich Dauer und Intensität der Follikelhormon-Wirkung merkliche Unterschiede bei Frauen, die zu Behandlungsbeginn noch ihre Monatsblutung hatten, durch die Behandlung (Radium/Röntgen-Bestrahlung bzw. Totaloperation+Nachbestrahlung) kastriert wurden (Abb.1 und 11). Die Zahl der Follikelhormon-stimulierten Bilder ist in beiden Gruppen (A und B) gleich. In der Verteilung auf die verschiedenen Zeitabstände der Smearentnahme von der Behandlung zeigt es sich jedoch, daß eine Follikelhormon-Stimulation bei den operativ-kastrierten Frauen nur bis 5 Jahre nach dem Eingriff feststellbar ist, die noch dazu in diesem Zeitraum an Intensität und Häufigkeit erheblich abnimmt (2 von 12 Bildern mit dem Proliferationsgrad IV bei Abstrichentnahme 2-5 Jahre nach der Operation - Abb.13). Der Oestrogeneffekt bei den strahlenkastrierten Frauen ist dagegen bis 5 Jahre nach der Behandlung hoch (2 von 6 Bildern, davon 1 Fall mit dem Proliferationsgrad V), fällt dann ziemlich tief ab (1 von 15 Fällen), um ab 11 Jahre nach der Behandlung wieder zu steigen (1 von 4 Fällen - Abb.3). Weiterhin finden wir in der letztgenannten Patientengruppe (A) einen relativ hohen Prozentsatz androgen-stimulierter Bilder (4 von 28 Fällen), während diese in der erstgenannten Gruppe (B) völlig fehlen.

Man erkennt also ganz deutlich, trotz der kleinen Patientenzahl, daß die Hormonstimulation bei chirurgischer Kastration gegenüber der Strahlenkastration geringer ist und kurze Zeit (5 Jahre) nach der Behandlung verschwindet, um einer nahezu völligen Atrophie Platz zu machen.

Verteilt man die Proliferationsgrade auf verschiedene Altersgruppen der Frau, so sieht man beim Vergleich der operierten und bestrahlten Fälle, daß die Follikelhormon-stimulierten Bilder bei Abstrichentnahme bis zu

4 Jahre nach dem Eingriff (= Totaloperation) bei Frauen zwischen 45 und 59 Jahre zu finden sind. Mit zunehmendem Abstand (ab 5 Jahre) von der Operation fehlt ein Oestrogeneffekt bei allen Frauen (Abb. 16, 17, 18).

Ein ganz anderes Ergebnis dagegen finden wir bei der Strahlenmenolyse.

Hier sehen wir mit zunehmendem Abstand von der Bestrahlung eine relativ hohe Follikelhormon-Stimulation bei Frauen zwischen 30 und 44 Jahre, während sie bei Frauen zwischen 45 und 60 Jahre gering ist (Abb. 7, 8, 9).

Das würde bedeuten, daß Frauen, die vor dem 44. Lebensjahr durch Strahlen kastriert wurden, die also, wenn sie nicht an einem Karzinom des Corpus uteri erkrankt wären, noch Jahre ihre Monatsblutung gehabt hätten, Jahre nach der Bestrahlung eine stärkere Follikelhormon-Stimulation zeigen als Frauen, die bei Behandlungsbeginn kurz vor der natürlichen Menopause standen, bei Behandlungsbeginn also älter als 45 Jahre gewesen sind.

Warum es nun trotz Ausschaltung der Ovarien, sei es durch Operation, sei es durch Bestrahlung, zu einer Oestrogenstimulation kommt, ist unklar.

Fundel hat für das Vorhandensein von Follikelhormon bei kastrierten Frauen verschiedene Erklärungen. Einmal können diese Follikelhormon-Bilder durch eine Oestrogenbehandlung entstehen. Diese Möglichkeit ist in unserem Fall ausgeschlossen. Keine Patientin wurde mit Hormonen behandelt.

Zum anderen kann aberrierendes Ovarialgewebe die Ursache für die Follikelhormon-Produktion sein. Diese Möglichkeit auszuschließen, ist praktisch unmöglich.

Reifferscheidt und Halberstädter haben am menschlichen Ovar nach Radium-Applikation festgestellt, daß auf der dem Radium abgewandten Seite Primärfollikel zunächst erhalten bleiben und noch für längere Zeit Hormone produzieren können. Diese Erklärung dürfte für unsere Ergebnisse nicht zutreffen, denn die Patientinnen wurden entweder operativ oder mit einer kombinierten Radium/Röntgen-Bestrahlung behandelt, wobei in jedem Fall die Herddosis an den Ovarien wesentlich höher als die Kastrationsdosis war.

Allgemein nimmt man an, daß die Produktion der in der natürlichen und künstlich herbeigeführten Menopause wirkenden Oestrogene von anderen Orga-

nen, vorallem der Nebennierenrinde, der man die Funktion einer dritten Gonade zuschreibt (Botella Llusia, Gompel, Albeaux-Fernet und Mitarbeiter u.a.), übernommen wird.

Vergleicht man nun die verschiedenen Follikelhormon-Werte bei Frauen, die bei Behandlungsbeginn bereits in der natürlichen Menopause waren, so erkennt man ganz deutlich, daß sich, wenn man die Follikelhormon-Wirkung graphisch darstellt, die Kurven bei verschiedener Menopausedauer gleichen (Abb.40). Dieses gleiche Kurvenbild würde dafür sprechen, daß sich nach der Behandlung der Follikelhormon-Spiegel immer nach derselben Art einreguliert, und zwar unabhängig von der Dauer, die sich die Patientin vor der Behandlung in der natürlichen Menopause befand. In diesem Zusammenhang wäre es interessant zu wissen, wie die Follikelhormon-Stimulation vor, während und kurz nach der Behandlung ist, um ein zusammenhängendes Bild zu bekommen.

Man kann weiterhin feststellen, daß, wenn auch die Patientin bei Behandlungsbeginn schon mehr als 15 Jahre in der natürlichen Menopause war, ein hoher Prozentsatz (3 von 9 Fällen) an Follikelhormon-stimulierten Bildern bis 1/2 Jahr nach Behandlung zu finden ist. Je länger jedoch eine gesunde Frau in der natürlichen Menopause ist, desto geringer wird die Oestrogenstimulation (Nyklicek, Pundel u.a.). Wir müßten demnach bei länger menopausierten Frauen, trotz der Behandlung, zahlenmäßig eine geringere Follikelhormon-Stimulation finden. Unsere Werte liegen jedoch zwischen 20% (1 von 5 Fällen) und 37,5% (3 von 8 Fällen) bei Abstrichentnahme bis 1/2 Jahr nach Behandlung. Zu berücksichtigen ist allerdings, daß wir alle Bilder mit deutlichem Follikelhormon-Einfluß zu einer Gruppe der Follikelhormon-induzierten Bilder zusammengefaßt haben. In dieser Gruppe der Follikelhormon-induzierten Bilder überwiegen durchwegs, was die Intensität der Follikelhormon-Stimulation betrifft, die Mischbilder (= Proliferationsgrad IV). In der Zeit 1-2 Jahre nach der Behandlung erreicht die Follikelhormon-Kurve in allen Gruppen (I, II, III, IV, V) ihr Minimum, um dann wieder zu steigen und im Zeitraum 3-5 Jahre nach der Behandlung auf eine bestimmte Höhe

einzupendeln. Man erkennt, daß dieser Wert am höchsten ist bei Frauen, bei denen die Zeitspanne zwischen Behandlung und Menopausebeginn am kleinsten ist (Gruppe I). Das würde bedeuten, daß bei Frauen, die in der natürlichen Menopause wegen eines Karzinoms des Corpus uteri behandelt worden waren, der Prozentsatz an Follikelhormon-stimulierten Bildern abhängig ist von der Zeit, die zwischen Beginn der Menopause und Behandlung liegt. Ab 5 Jahre nach der Behandlung dürfte es zu keiner wesentlichen Zunahme der Follikelhormon-Wirkung kommen, sondern man müßte mit zunehmendem Abstand von der Behandlung (ab 5 Jahre) ein allmähliches Nachlassen der Follikelhormon-Stimulation erkennen. Der Anstieg der Follikelhormon-Kurve in der Gruppe V nach 5 Jahren Behandlung bei Frauen, die bei Behandlungsbeginn länger als 15 Jahre in der natürlichen Menopause waren, kommt sicher dadurch zustande, daß durch eine geringgradige Entzündung, oder infolge Prolaps, Recto-, Cystocele oder Narben eine Proliferation vorgetäuscht wurde.

Von den Frauen, die bei Behandlungsbeginn bereits in der natürlichen Menopause waren, wurden 49 Patientinnen operiert (Uterusexstirpation + Adnektomie, bei 3 Frauen beließ man die Adnexe) und nachbestrahlt, während die übrigen Frauen nur bestrahlt wurden. Bezüglich der Hormonlage konnten wir zwischen operierten und bestrahlten Frauen der Gruppe C keine Unterschiede erkennen im Gegensatz zur Hormonlage chirurgisch- und strahlenkastrierter Frauen (Gruppe A und B). Wir finden in der Gruppe V (der Gruppe C) bei 7 operierten Frauen 2 Follikelhormon-Bilder und 1 androgen-stimuliertes Bild.

Verteilt man die Proliferationsgrade (der Gruppe C) auf 4 Altersgruppen (Abb. 31, 32, 33), so sieht man in den höheren Altersgruppen, besonders zwischen 55 und 74 Jahre, mit zunehmendem Abstand von der Behandlung eine deutliche Zunahme der Androgenbilder. Bei Abstrichentnahme ab 5 Jahre nach der Behandlung waren 8,1% der Bilder (9 von 111 Fällen) bei Frauen zwischen 55 und 74 Jahre androgen stimuliert. Ruff und Spechter, sowie Puriel geben einen Wert von 7-16% an, wogegen Wied gelegentlich einer Untersuchungsreihe an 111 kastrierten und 225 senilen Frauen in 68% der Fälle den "crowded menopausal type" (= Androgentyp nach Wied) fand.

Wenn wir die Hormonlage, besonders die Follikelhormon-Wirkung der Gruppen A, B und C gegenüberstellen, so sehen wir, daß bei Frauen, die wegen eines Corpuskarzinoms operativ kastriert wurden, 5 Jahre nach dem Eingriff kein Follikelhormon-stimuliertes Bild mehr zu finden ist. Bei den strahlen-kastrierten Frauen finden wir noch Jahre nach der Behandlung (bis 25 Jahre) eine deutliche, wenn auch an Intensität geringe Follikelhormon-Stimulation. Ebenso können wir bei Frauen, die bei Behandlungsbeginn bereits in der natürlichen Menopause waren, bis etwa 25 Jahre nach Beginn der Menopause, trotz der Behandlung, eine Follikelhormon-Stimulation feststellen, die höher ist als bei der durch Strahlen hervorgerufenen Menopause. Dagegen stellen Ruff und Spechter in ihrer Arbeit keinen Unterschied bezüglich der Follikelhormon-Stimulation bei Frauen, die im geschlechtsreifen Alter oder erst nach Eintritt der natürlichen Menopause bestrahlt bzw. operiert und nachbestrahlt wurden, fest. Die Ursache, warum bei den Frauen, die vor der Behandlung bereits in der natürlichen Menopause waren, die Hormon-Stimulation höher ist als bei den Frauen, die durch die Behandlung künstlich in die Menopause gebracht wurden, dürfte, wenn man die Nebennierenrinde als Hormonquelle annimmt, darin liegen, daß die Nebennierenrinde bei den natürlich menopausierten Frauen schon Jahre vor der Behandlung die Funktion der Oestrogenbildung übernommen hat.

Pundel zeigt, daß in der natürlichen Menopause eine Oestrogenstimulation bis zu 20-30 Jahre nach Beginn der Menopause festzustellen ist. Nyklicek hat das Scheidenzellbild von 200 Frauen, die sich verschieden lang in der Menopause befanden, untersucht (Abb.I). Er stellte in einer Gruppe von 60 Frauen, die zwischen 1/2 Jahr bis zu 2 Jahre in der Menopause waren, 45%, bei Frauen, die 2-5 Jahre in der Menopause waren, 30%, bei 50 Frauen, die sich 5-10 Jahre in der Menopause befanden, 8%, und bei 30 Frauen, die sich 10-20 Jahre in der Menopause befanden, noch 3,3% Zellbilder mit deutlichem Oestrogeneffekt fest. Vergleicht man dazu die Follikelhormon-Werte der Gruppe C, so sieht man, daß unsere Werte bei Frauen, die sich länger als 4 Jahre in der Menopause befinden, höher liegen als jene Nykliceks. (In

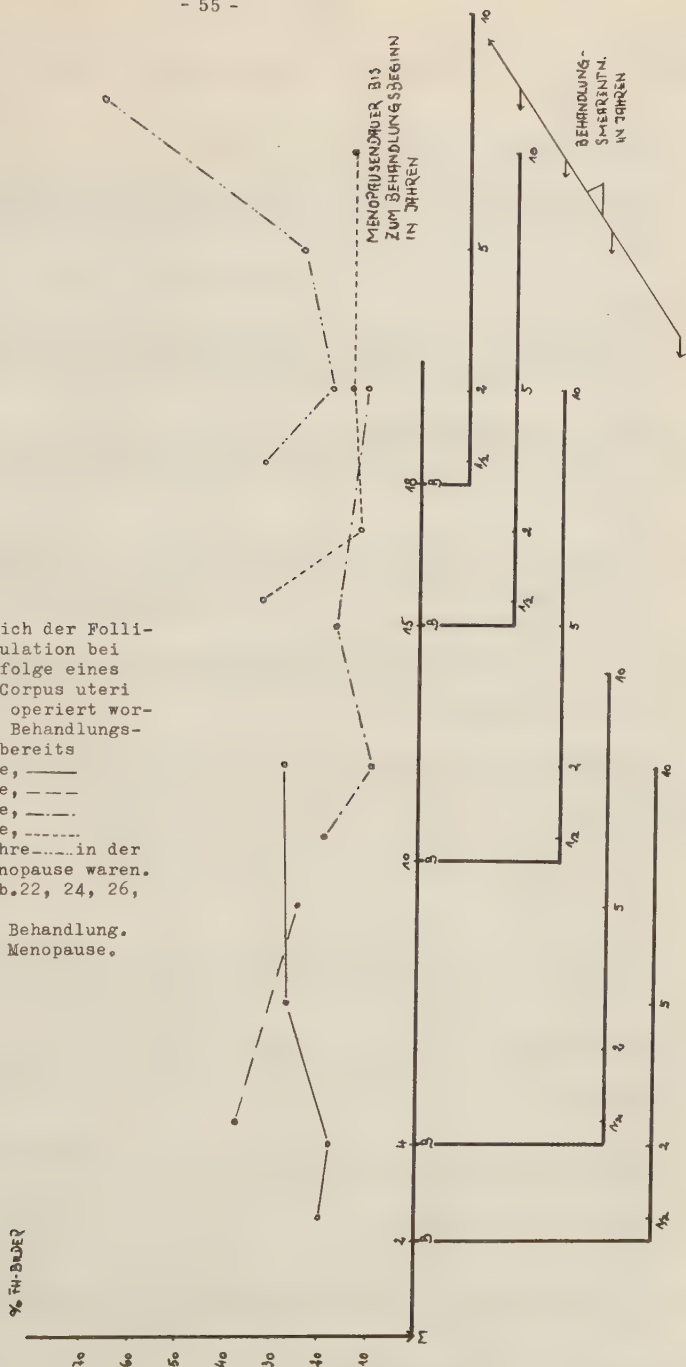
unserem Fall ergibt sich die Zeit, die sich die Patientin bei der Smear-entnahme in der Menopause befindet, durch Addition der Jahre, die die Patientin bei Behandlungsbeginn bereits in der natürlichen Menopause war, mit der Anzahl der Jahre, die sich aus dem Abstand Behandlung - Smearentnahme ergibt).

Die Zweitabstriche, die wir von einem Fünftel der Patientinnen 3-4 Monate nach Anfertigung des Erstabstriches machen konnten, zeigen in 87,3% das gleiche Bild wie der Erstabstrich. Daraus kann man schließen, daß sich die Hormonlage in dieser kurzen Zeitspanne (3-4 Monate) nicht auffallend ändert.

Unsere Überlegung, nach Ausschaltung der Ovarien durch Bestrahlung und Operation ein weitgehend atrophisches Vaginalzellbild zu finden, hat sich nur teilweise bestätigt. Wir fanden zwar sowohl bei den durch die Behandlung künstlich menopausierten Frauen als auch bei den vor der Behandlung bereits natürlich menopausierten Frauen durchschnittlich 50% bzw. 40,6% atrophische Bilder, jedoch auch 14,3% bzw. 21,1% Follikelhormon- und 14,3% bzw. 7,5% androgen-stimulierte Bilder. Die Angabe Wachtels, daß das Karzinom als Follikelhormon-Quelle in Betracht zu ziehen sei, konnten wir nicht bestätigen, denn es fanden sich bei mehr als der Hälfte der Frauen, bei denen der Zeitraum zwischen Behandlung und Smearentnahme mehr als 5 Jahre betrug, hormon-stimulierte Abstrichbilder, ohne daß die gynäkologische Untersuchung einen Anhalt für ein Weiterbestehen des Karzinoms bzw. für Metastasen ergab.

Abb.40: Vergleich der Follikelhormon-Stimulation bei Frauen, die infolge eines Karzinoms des Corpus uteri bestrahlt bzw. operiert worden waren, vor Behandlungsbeginn jedoch bereits bis zu 2 Jahre, — bis zu 4 Jahre, — bis zu 10 Jahre, — bis zu 15 Jahre, — mehr als 15 Jahre — in der natürlichen Menopause waren. (Siehe auch Abb.22, 24, 26, 28, 30).

B = Beginn der Behandlung.
M = Beginn der Menopause.



Literatur.

1. ALBEAUX-FERNET, M., MAZABRAUD, M., ROBERT, J.:

Die Vaginalcytologie in der Menopause und nach Kastration. Ihre Bedeutung zur Interpretation der Physiologie und Pathologie dieses Zustandes. Ref. Ber. Gyn. 56, 20, 1955.

2. ANZISI, G.:

Zellbilder des Vaginalsekrets bei Frauen, die einer postoperativen Röntgentherapie unterworfen wurden. Ref. Ber. Gyn. 54, 203, 1954.

3. BERGER, J. und KELLER, M.:

Oestrogenwirkung in der Menopause. Gynaecologia 137, 250, 1954, Basel

4. BOSCHANN, H.-W.:

Cytologische Untersuchungen über die Wirkung von Androgenen am atrophischen Vaginalepithel in Abhängigkeit von Dosierung und Applikationsart. Arch. f. Gynäk. 187, 39, 1955.

5. BOTELLA LLUSIA: zitiert nach RUFF und SPECHTER, siehe Nr. 30.

6. BOURG, R. und PUNDEL, P.:

Menopause et frottis vaginaux. Acta Gynaec. et Obst. Hisp. Lus. 1, 62, 1951.

7. BURMEISTER, K.:

Zur Bestimmung der Karyopyknoseindexes am Vaginalabstrich. Inaug. Diss. München 1960.

8. GOMPEL, C.:

Vaginalcytologie nach beiderseitiger Ovari- und Adrenalektomie mit generalisiertem Mamma-Ca. Ref. Ber. Gyn. 62, 109, 1957.

9. HALBERSTÄDTER : zitiert nach RUFF und SPECHTER, siehe Nr. 30.

10. HERRMANN, U.:

Der cytologische Abstrichtyp bei Frauen mit klimakterischen Beschwerden. Gynaecologia 144, 303, 1957, Bern.

11. HUBER, H. und BESSERER, G.:

Über den zytologischen Nachweis östrogenener Funktion bei alten Frauen mit gut- und bösartigen Proliferationen am Genitalsystem. Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 1952.

12. HUSSLEIN, H. und SCHÜLLER, E.:

Der Einfluß des Follikelhormons auf das Corpus-Ca. Arch. f. Gynäk. 187, 20, 1955.

13. JUKOS, D.:

Hormoncytologische Untersuchungen in der Menopause. Ref. Ber. Gyn. 56, 259, 1955.

14. LIMBURG, H.:

Die Bedeutung spontaner Östrogenbildung in der Menopause. Arch. f. Gynäk. 180, 260, 1951.

15. LIMBURG, H., NAPP, H.J. und WILBRAND :

Die prognostische Beurteilung des Collum-Ca nach Strahlenbehandlung durch Probeentnahme und Scheidenabstrich. Geburtsh. u. Frauenhk. 12, 723, 1952.

16. LIU, W.:

Vaginal cytology in cancer patients treated by radical hysterectomy. Ref. Ber. Gyn. 57, 26, 1955.

17. MOHR, H.-J.:

zitiert aus: Gynäkologische Zytologie, H. RUNGE, Dresden u. Leipzig 1954.

18. MURRAY, E. und HERRNBERGER, K.:

Vaginalzyklus bei ovariell gestörten und kastrierten Frauen. Arch. f. Gynäk. 166, 216, 1938.

19. MUTH, H.:

Über die östrogene Funktion in der Menopause unter besonderer Berücksichtigung pathologischer Veränderungen des inneren Genitale. Geburtsh. u. Frauenhk. 15, 839, 1955.

20. NYKLICEK, O.:

A contribution to the question of an endocrinological menopause. Ref. Ber. Gyn. 62, 109, 1957.

21. NYIRI, J. und KOSTYA, K.:

Über die hormonellen Verhältnisse der Genitalkarzinome der Frau. Zbl. f. Gynäk. I, 663, 1957.

22. PAPANICOLAOU, G.N.:

On the continuation of sexual rhythms in a woman after menopause. Anat. Rec., Philadelphia 64, 37, 1936.

23. PEREGO, A.:

Vaginalcytologie und Strahlenkastration. Ref. Ber. Gyn. 67, 113, 1959.

24. FUNDEL, P.:

Les frottis endocriniens, Paris 1952.

25. FUNDEL, P.:

Cytologie vaginale, Paris 1957.

26. FUNDEL, P.:

Review of techniques of vaginal smears. Acta cytologica Vol. IV, No 2+3, 221, 1960.

27. RAKOFF, A.:

Review of techniques of vaginal smears. Acta cytologica Vol. IV, No 2+3, 222, 1960.

28. REIFFERSCHIEDT, K.: zitiert nach RUFF und SPECHTER, siehe Nr. 30.

29. RIES, J. und BREITNER, J.:

Strahlenbehandlung in der Gynäkologie, Verlag Urban & Schwarzenberg, München, 1961.

30. RUFF, O. und SPECHTER, H.-J.:

Funktionell-cytologische Untersuchungen am Vaginalepithel bestrahlter Krebspatientinnen. Geburtsh. u. Frauenhk. 7, 864, 1960.

31. RUNGE, H.:

Gynäkologische Zytologie, Dresden und Leipzig 1954.

32. SCHMITT, A.:

Eine Gradeinteilung für die funktionelle Cytodiagnostik in der Gynäkologie. Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 593, 1953.

33. SIEGEL, P.:

Über Östrogenwirkungen in der Menopause. Geburtsh. u. Frauenhk. 16, 949, 1956

34. SIEGEL, P. und ROTHE, A.:

Über Östrogenwirkungen in der Menopause. Dtsch. med. Wschr. 82, 1129, 1957.

35. SMOLKA, H.:

Die Wirkung der Radiumbestrahlung auf das vaginale Zellbild beim Collumcarcinom. Inaug. Diss. Kiel 1950.

36. SMOLKA, H. und SOOST, H.-J.:

Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik, Stuttgart 1956.

37. SORA, P.:

Beobachtungen und Überlegungen zu einigen Befunden der Vaginalcytologie im Senium. Ref. Ber. Gyn. 55, 277, 1955.

38. SOOST, H.-J.:

Comparative studies on the degree of proliferation of the vaginal and ectocervical epithelium in the hormonal evaluation of a patient by means of exfoliative cytology. Acta cytologica IV, No 2+3, 199 1960.

39. STOLL, P. und LEDERMAIR, O.:

Histologie und Zytologie in der gynäkologischen Funktionsdiagnostik. Gynaecologia 145, 270, 1958.

40. STOLL, P. und LEDERMAIR, O.:

Funktionelle Zytologie in der Menopause. Geburtsh. u. Frauenhk. 20, 263, 1960.

41. WASCHKE, G.:

Das Scheidenabstrichbild in der Menopause bei gut- und bösartigen Neubildungen. Zbl. f. Gynäk. 79, 909, 1957.

42. WACHTEL, E.:

Der Verhornungsindex im Vaginalabstrich. Triangel, III, No7, 1958.

43. WIED, G.:

Cytologie der Gravidität und der Menopause. Bakteriell bedingte Veränderungen im cytologischen Ausstrich. Gynäkologische Zytologie, H. RUNGE, Dresden und Leipzig 1954.

44. WIED, G.:

Der cytologische Ausstrichtyp der Patientin mit klimakterischen Ausfallsbeschwerden. Zbl. f. Gynäk. 75, 1578, 1953.

45. WIED, G.:

Cytologische Untersuchungen beim Adenokarzinom des Corpus uteri. Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 492, 1953.

46. WIED, G.:

Vorschlag für die Erkennung der Karyopyknose. Ihre Verwendung für die cytologische Hormondiagnose aus dem Vaginalsekret. Ref. Ber. Gyn. 56, 21, 1955.

47. WIED, G. und CHRISTIANSEN :

Die Zytolyse von Epithelien des Vaginalsekrets. Geburtsh. u. Frauenhk. 13, 986, 1953.

48. WINTER, G.F. und POTS, P.:

Vergleichende morphologische Untersuchungen am Endometrium und am Vaginalepithel nach Röntgenkastration. Arch. f. Gynäk. 187, 282, 1955.

An dieser Stelle sei es mir gestattet, mich bei dem Direktor der I. Universitäts-Frauenklinik, München, Herrn Professor Dr. med. W. BICKENBACH für den Arbeitsplatz an seiner Klinik zu bedanken. Mein ganz besonderer Dank gilt dem Leiter des Cytologischen Labors der I. Universitäts-Frauenklinik, München, Herrn Dr. med. Hans-Jürgen SOOST für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung bei der Ausarbeitung und Korrektur der Arbeit. Auch danke ich den Schwestern und Ärzten der Strahlenabteilung des Hauses für ihr Entgegenkommen.

Lebenslauf.

Ich, Horst-Günter Maximilian Wolff, Sohn des praktischen Arztes Dr. med. Maximilian Wolff und seiner Gattin Ursula, geborene Kahlert, bin am 8. April 1937 in Bobrek, Kreis Beuthen, Oberschlesien, geboren und römisch katholisch getauft. In Horneck, Kreis Gleiwitz, Oberschlesien, besuchte ich seit Ostern 1943 bis zur Flucht vor den Russen nach Glatz, Schlesien, am 19. Januar 1945 die dortige Volksschule. Am 22. Februar 1946 erfolgte die Ausweisung aus Glatz durch die Polen nach Ostfriesland. Nach der Übersiedelung nach München-Neuaubing am 19. März 1946 besuchte ich bis Juli 1947 die hiesige Volksschule, von September 1947 die höhere Schule und legte im Juni 1957 am Realgymnasium in Gräfelfing bei München die Reifeprüfung ab. Von November 1957 studierte ich an der Universität München Medizin und beendete die ärztliche Prüfung am 18.6.1963.

